

**Aus der Frauenklinik der
Universität Düsseldorf**

Direktor: Professor Dr. L. Beck

Zum prognostischen Gehalt von morphologischen Feinkriterien beim Mammakarzinom

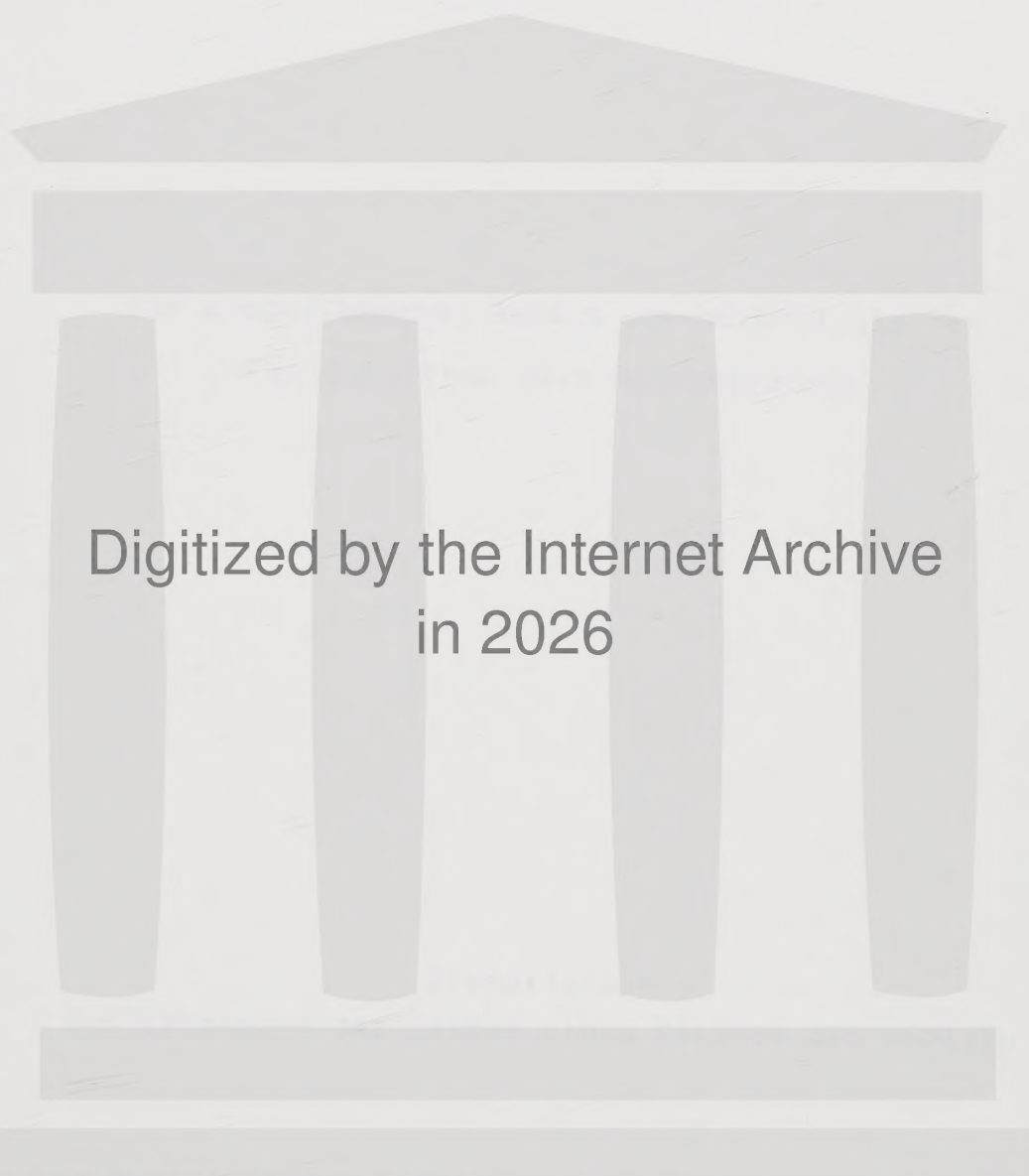
Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michael Meier
Reinhard Petrik

1986





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0002

Aus der Frauenklinik der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. L. Beck

Zum prognostischen Gehalt von morphologischen
Feinkriterien beim Mammakarzinom

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michael Meier
Reinhard Petrik

1986

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. Hopf

Referent: Prof. Dr. Bender

Koreferent: Prof. Dr. Schoppe

An dieser Stelle möchten wir uns bei Herrn Professor Dr. Bender, Oberarzt der Frauenklinik der Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas bedanken.

Herrn Dr. med. Schnürch danken wir für seine Hilfe und seine Geduld bei der Betreuung der Arbeit.

Herrn Dipl.-Math. Fimmers danken wir für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Patientinnengut	7
2.1.	Kollektivbeschreibung	7
2.2.	Ausschlußkriterien	7
2.3.	Operation	8
2.4.	Therapiegruppen	8
2.5.	Alter	9
2.6.	Menopausenstatus	10
2.7.	Tumorlokalisation	10
2.8.	Tumorgröße	11
2.9.	Steroidhormonrezeptorstatus	11
2.10.	Lymphknotenstatus	12
3.	Methode	13
3.1.	Klinische Beobachtung	13
3.2.	Morphologische Tumorbeurteilung	14
3.2.1.	Allgemeines	14
3.2.2.	Grading	15
3.2.2.1.	WHO-Grad	15
3.2.2.2.	Nukleärer Grad	16
3.2.3.	Sonstige Tumormerkmale	18
3.3.	Statistik	18
3.3.1.	Kaplan-Meier-Schätzungen	18
3.3.2.	Quantile	19
3.3.3.	Korrelationen	20

3.3.4.	Cox-Regression	20
3.3.5.	Mehr-Felder-Tafeln	21
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Therapiegruppen als Variable	22
4.2.	Verteilungen	22
4.2.1.	Grading	22
4.2.1.1.	WHO-Grad mit Einzelkriterien	22
4.2.1.2.	Nukleärer Grad mit Einzelkriterien	23
4.2.2.	Weitere morphologische Kriterien	25
4.2.3.	Typing	25
4.3.	Kaplan-Meier-Schätzungen	26
4.3.1.	Grading	26
4.3.2.	Weitere morphologische Kriterien	29
4.3.3.	Typing	29
4.3.4.	Staging	30
4.4.	Quantile	30
4.4.1.	Grading	30
4.4.2.	Staging	32
4.5.	Korrelationen	32
4.6.	Cox-Regression	33
4.6.1.	Rezidivfreies Überleben	33
4.6.2.	Gesamtüberleben	33
4.7.	Drei-Jahres-Rezidivfreiheit	34
5.	Diskussion	35
6.	Zusammenfassung	47
7.	Anhang	51



1. Einleitung

Bösartige Tumoren der weiblichen Brust bilden eine heterogene Krankheitsgruppe mit sehr unterschiedlichen Verläufen. Die Palette der biologischen Variabilität der Mammakarzinome reicht von höchst fulminanten Verlaufsformen bis hin zu nahezu benignen Krankheitsbildern. Es gibt sowohl Karzinome, die sehr früh, als auch welche, die erst spät oder gar nicht metastasieren oder postoperativ rezidivieren. Auch erzielt man nicht bei allen Brustkrebspatientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie den gewünschten Erfolg, sondern nur bei einer relativ kleinen Gruppe.

Es muß also Faktoren des Tumors oder der Tumorträgerin geben, die für den Krankheitsverlauf und für das Ansprechen einer adjuvanten Therapie von entscheidender Bedeutung sind.

Neben der Tumorgroße betrachtet man heute vor allem das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen in der ipsilateralen Axilla als zuverlässigen und reproduzierbaren prognostischen Faktor bei Frauen mit operablem Mammakarzinom. In den meisten Kliniken wird die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie daher vom axillären Lymphknotenstatus abhängig gemacht. Dennoch zeigt sich keine deutliche Mortalitätsabnahme bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Ungefähr ein

Drittel der Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall und damit auch ohne adjuvante Therapie erleben früher oder später ein Rezidiv und sterben an dieser Erkrankung.

Möglicherweise können also einige Patientinnen mit einer zusätzlichen Chemotherapie eine längere Zeit rezidivfrei leben, während andere Patientinnen unnötigerweise mit einer adjuvanten Therapie belastet werden.

Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist daher der Versuch, weitere prognoserelevante biologische Informationen des Primärtumors zu entschlüsseln. Diese Bemühungen haben das Ziel einerseits, das postoperative Rezidivrisiko genauer abzuschätzen, und andererseits die Therapieerfordernis des individuellen Tumorleidens für eine adjuvante Chemotherapie bestimmen zu können.

Für den Kliniker und Morphologen stellt sich also die dringliche Aufgabe, mit Hilfe von Prognosekriterien Teilkollektive zu definieren, um die Nutzen-Nebenwirkungs-Relation der adjuvanten Chemotherapie zu optimieren und um für den speziellen Fall eine genauere Voraussage des Krankheitsverlaufes machen zu können.

2. Patientinnengut

2.1. Kollektivbeschreibung

In diese Studie wurden 156 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom der Stadien $pT_{1-3} N_{1-2} M_0$ aufgenommen. Die meisten Patientinnen wurden in der Frauenklinik der Universität Düsseldorf primär behandelt, einige in gynäkologischen Abteilungen anderer Düsseldorfer Krankenhäuser.

Alle Patientinnen wiesen eine Metastasierung in axilläre Lymphknoten auf. Eine Fernmetastasierung war zum Zeitpunkt der Erstbehandlung nicht evident. Diese Aussage stützt sich auf folgende Untersuchungen:

Röntgen-Thorax (herzfern in zwei Ebenen), Ganzkörperskelett-Szintigramm, Leber-Szintigramm oder Ultraschall oder Computertomogramm, sowie Mammographie. Bei Verdacht auf Hirnmetastasen wurde ein Hirnszintigramm erstellt; bei Beschwerden oder pathologischen Szintigraphiebefunden erfolgte eine gezielte Röntgendiagnostik.

2.2. Ausschlußkriterien

Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Primärtherapie nicht älter als 70 Jahre waren und deren Tumor nur auf eine Brust beschränkt war. Ebenso durfte keine Vorbehandlung wegen einer anderen malignen Erkrankung erfolgt sein. Auch

durfte zum Operationstermin kein Zweittumor vorliegen und es mußten eine Schwangerschaft, schwere Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder Lebererkrankungen ausgeschlossen sein.

2.3. Operation

Alle Patientinnen wurden primär mit einer modifiziert radikalen Mastektomie nach Patey behandelt. Die betroffene Mamma wurde ovalär umschnitten, wobei ein Mindestabstand von 4 cm vom Tumorrand eingehalten wurde. Die Brustdrüse wurde mit der Faszie des Musculus pectoralis major abgesetzt. Anschließend erfolgte die Entfernung des Musculus pectoralis minor, sowie des axillären Fett- und Bindegewebes einschließlich der Lymphknoten. Das lateral (Level I) und unter dem Musculus pectoralis minor (Level II) gelegene Gewebe wurde getrennt in Bouin'scher Lösung fixiert und histologisch untersucht. Das medial gelegene Gewebe (Level III) wurde nicht routinemäßig entfernt.

2.4. Therapiegruppen

Innerhalb von 30 Tagen nach der operativen Erstbehandlung schloß sich bei unserem Patientinnenkollektiv eine adjuvante Therapie an. Dabei wurden in Abhängigkeit von

der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten unterschiedliche chemotherapeutische und radiologische Verfahren ausgewählt.

Waren 1 - 3 Lymphknoten in der Axilla befallen, so wurde entweder eine Monotherapie mit Alkeran über sechs Zyklen oder eine Polychemotherapie mit Leukeran (L), Methotrexat (M) und 5-Fluoro-Uracil (F) ebenfalls über sechs Zyklen durchgeführt. Die Zuteilung zu einer dieser beiden Therapiegruppen erfolgte zufällig (Randomisation).

Waren vier oder mehr axilläre Lymphknoten befallen, so erfolgte eine Polychemotherapie mit LMF über zwölf Zyklen oder eine Polychemotherapie mit LMF über zwölf Zyklen mit dazwischengeschalteter Radiatio. Die Bestrahlung erfolgte mit Kobalt-60-Strahlung in Rückenlage der Patientinnen über drei Felder - Thoraxwand und infrabeziehungsweise supraclavikuläre Lymphknoten. Auch bei diesen Patientinnen erfolgte die Verteilung auf die beiden Therapiegruppen zufällig (Randomisation).

2.5. Alter

Das Alter der Patientinnen lag zum Operationszeitpunkt zwischen 21 und 69 Jahren mit einem errechneten Mittelwert von 49 Jahren. Die genaue Verteilung des Patientinnenalters dieser Studie ergibt sich aus Abbildung 1.

Die Mehrzahl der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Operation zwischen 40 und 60 Jahre alt.

2.6. Menopausenstatus

Der Menopausenstatus zeigt folgende Verteilung: 87 Patientinnen befanden sich in der Prä- und 69 Patientinnen in der Postmenopause.

Als prämenopausal wurden all diejenigen Patientinnen bezeichnet, die regelmäßige Menstrualzyklen oder eine Östrogenaktivität im Vaginalabstrich aufwiesen.

Patientinnen, die seit mehr als zwölf Monaten keine Menstrualblutung mehr hatten und hysterektomierte Patientinnen mit fehlender Östrogenaktivität im Vaginalabstrich wurden als postmenopausal eingestuft.

2.7. Tumorlokalisation

Bei der retrospektiven Betrachtung ließ sich in 115 Fällen der genaue Tumorsitz bestimmen. Medial der Mamillarlinie waren 19 Tumore lokalisiert, lateral davon 82 Tumore und in 14 Fällen lag ein überwiegend zentraler Sitz vor.

2.8. Tumorgroße

Der am unfixierten Operationspräparat gemessene Tumordurchmesser lag zwischen 0,5 und 9,9 cm mit einem arithmetischen Mittelwert von 2,6 cm. Die Verteilung des Tumordurchmessers in unserem Patientinnenkollektiv ist in Abbildung 2 dargestellt.

Nach der TNM-Klassifikation ergibt sich folgende Aufteilung bezüglich der Tumorgroße: $T_1 = 36\%$, $T_2 = 59\%$ und $T_3 = 5\%$.

2.9. Steroidhormonrezeptorstatus

In 70 Fällen wurde der Steroidhormonrezeptorstatus in der Abteilung für onkologische Biochemie der Universität Düsseldorf, Prof.Dr. H. Bojar, bestimmt. Als Grenzwert für einen jeweiligen positiven Rezeptorbefund mußten über 10 fmol/mg Cytosol Östrogenrezeptoren beziehungsweise über 20 fmol/mg Cytosol Progesteronrezeptoren nachweisbar sein.

Bei 37 der untersuchten Tumoren war sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptorstatus positiv. In acht Fällen ließen sich zwar Östrogenrezeptoren, jedoch keine Progesteronrezeptoren oberhalb der genannten Grenzen nachweisen und in 25 Fällen war der komplette Steroidhormonrezeptorstatus negativ.

Es gab keinen Tumor, in dem zwar Progesteronrezeptoren

oberhalb der genannten Grenzen nachweisbar sind, aber keine Östrogenrezeptoren.

2.10. Lymphknotenstatus

Bei der histologischen Untersuchung der entnommenen axillären Lymphknoten fanden sich bis zu 20 metastatisch befallene Lymphknoten. In 85 Fällen waren zwischen einem und drei Lymphknoten und in 71 Fällen waren mindestens vier Lymphknoten befallen, wobei der arithmetische Mittelwert bei 4,5 befallenen Lymphknoten lag. (siehe Abbildung 3)

3. Methode

3.1. Klinische Beobachtung

Die Beobachtung der Patientinnen erfolgte über einen Zeitraum von 5 bis 73 Monaten nach der Operation. Alle sechs Monate wurde eine Ganzkörperskelett-Szintigraphie, eine Leber-Szintigraphie oder eine Leber-Ultraschalluntersuchung durchgeführt. In 12-monatigen Abständen wurde eine Mammographie angefertigt.

Für den Zeitraum, in dem die adjuvante Therapie durchgeführt wurde, erfolgte zusätzlich vor jeder intravenösen Applikation der Chemotherapeutika eine Bestimmung hämatologischer und laborchemischer Parameter der Leber- und Nierenfunktion.

Es wurde ein Tastbefund erhoben und das Körpergewicht sowie der Armumfang bestimmt. Zusätzlich wurde während der adjuvanten Therapie alle drei Monate der Thorax herzfjern in zwei Ebenen geröntgt und alle sechs Monate wurde ein Leber-Computertomogramm der Patientinnen angefertigt.

Nach Beendigung der adjuvanten Therapie wurden die Patientinnen für die Dauer der ersten zwei Jahre nach der Ablatio alle drei Monate ambulant untersucht. Nach diesen zwei Jahren erfolgte die Nachuntersuchung im sechs-monatigem Abstand.

Bei unklaren Befunden, einem nachweisbaren Rezidiv oder bei klinisch angegebenen Beschwerden wurden weitere,

gezielte diagnostische Maßnahmen durchgeführt.

3.2. Morphologische Tumorbeurteilung

3.2.1. Allgemeines

Die Einordnung des morphologischen Bildes der Tumoren erfolgte anhand von repräsentativen histologischen Schnittpräparaten vom Primärtumor (n=143) oder von tumorbefallenen axillären Lymphknoten (n=13), da von verschiedenen extern befundeten Operationspräparaten das Primärtumormaterial nicht verfügbar war.

In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnittpräparaten wurden die Einzelkriterien des histologischen Grading nach BLOOM und RICHARDSON (1) und des nukleären Grading nach BLACK (2) beurteilt.

Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an ein halbquantitatives Bewertungsschema, das in Tabelle 1 wiedergegeben ist.

Das Grading und die Bewertung der Einzelkriterien erfolgte in zonal unterschiedlich differenzierten Tumoren an den Regionen, die die geringste Differenzierung aufwiesen. Für die verschiedenen Einzelkriterien wurden mindestens zehn Gesichtsfelder im Mikroskop mit 400-facher Vergrößerung ausgewertet (High-Power-Field).

Die Typisierung des Karzinoms erfolgte anhand der Richtlinien der WHO (3).

3.2.2. Grading

3.2.2.1. WHO-Grad

Der WHO-Grad wurde nach der von BLOOM & RICHARDSON (1) beschriebenen Methode bestimmt. Dabei wird der Tumor je nach Ausmaß seiner Differenzierung in eine Skala mit drei verschiedenen Ausprägungsgraden eingeordnet.

Die Zuordnung des Tumors erfolgt unter Berücksichtigung folgender histologischer Kriterien:

tubuläre Formationen

Kernpleomorphie

Hyperchromasie und Mitosen

WHO-Grad I bedeutet unter Berücksichtigung der erwähnten histologischen Einzelkriterien eine hohe Differenzierung des Tumors. WHO-Grad II bedeutet eine mittelgradige und WHO-Grad III eine geringe Differenzierung des Tumors.

Die Zuordnung des Tumors in einen der drei WHO-Grade nach BLOOM und RICHARDSON erfolgt mit Hilfe eines numerischen Systems. Dabei werden den für die Definition des WHO-Grades bedeutsamen histologischen Einzelkriterien des Tumors - je nach deren Ausprägungsgrad - ein bis maximal drei Punkte zugeordnet. Die Punktbewertung der Einzelkriterien erfolgt anhand der Richtlinien von Tabelle 1.

Die Einbeziehung der drei Einzelkriterien (Tubuli, Kernpleomorphie und Mitosen) in die Definition des WHO-

Grades erfolgt derart, daß die diesen Einzelfaktoren zugeordneten Punkte addiert werden, so daß sich ein Summenscore der Unterkriterien von drei bis maximal neun ergibt.

Nach BLOOM und RICHARDSON gilt folgende Zuordnung:

Grad - Summenscore der Einzelkriterien

I	3 - 5
II	6 ; 7
III	8 ; 9

3.2.2.2. Nukleärer Grad

Bei der Ermittlung des nukleären Grades, der ebenfalls ein multifaktorieller Grad ist, werden folgende Einzelkriterien berücksichtigt: Anisonukleose

Zellkerngröße

Mitosen

Nukleolengröße

Chromatinverklumpung

BLACK und Mitarbeiter (2) betrachten den nukleären Grad als einen wichtigen Faktor für die Prognose von Tumorpatientinnen. In dem von ihm entwickelten Grading System ordnete BLACK den am meisten differenzierten Tumoren den nukleären Grad 4 und den am wenigsten differenzierten Tumoren mit der schlechtesten Prognose den Grad 0 oder 1 zu. Da dies eine für das Grading unüb-

liche Zuordnung ist (zahlreiche andere Gradeinteilungen steigen an mit der Entdifferenzierung), modifizierte FISHER (4) das nukleäre Grading von BLACK. Er gibt nur noch drei verschiedene Gradeinteilungen an, die der ursprünglichen Einteilung nach BLACK wie folgt zugeordnet werden:

nukleärer Grad nach BLACK - nukleärer Grad nach FISHER

0 ; 1	3
2	2
3 ; 4	1

Nukleärer Grad 1 bedeutet also nach FISHER gute Differenzierung des Tumors und nukleärer Grad 3 geringe Differenzierung des Tumors.

Die Untersuchung der Einzelkriterien ergibt je nach Ausprägungsstärke im Tumorpräparat eine Bewertung mit einem bis maximal drei Punkten, die anhand der Richtlinien von Tabelle 1 erfolgt. Für die Einbeziehung der fünf morphologischen Einzelfaktoren in den nukleären Grad wird ein Summenscore gebildet, indem die den Einzelkriterien zugeordneten Bewertungspunkte addiert werden.

Die Beziehung des nukleären Grades zu den fünf Einzelkriterien und zu dem Summenscore ist in folgender Tabelle (modifiziert nach FISHER) wiedergegeben:

nukleärer Grad (FISHER):	1	2	3
Summenscore:	5-7	8-12	13-15
Anisonukleose:	-	+	++,(+)
Kerngröße:	-	+	++
Mitosen:	-,(+)	+	++,(+)
Nukleolen:	-,(+)	+	++,(+)
Chromatinverklumpung	-	+	++,(+)

3.2.3. Sonstige Tumormerkmale

Neben diesen Tumorzelleigenschaften gemäß der herkömmlichen Grading Systeme wurde die Tumorzellhaftung in soliden Tumoranteilen in drei Stufen bewertet. Ferner wurde das Ausmaß der Lymphangiosis carcinomatosa in der Tumorumgebung, die Art der Tumorgrenze und das Ausmaß der Tumornekrose bewertet. (Bewertungsschema siehe Tabelle1)

3.3. Statistik

3.3.1. Kaplan-Meier-Schätzungen

Anhand der erhobenen morphologischen und die Ausdehnung des Tumorleidens betreffenden Kriterien wurden die Patientinnen in Gruppen eingeteilt. Nach der Kaplan-Meier-Schätzung wurden die Raten des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens errechnet.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen wurden mit Hilfe des generalisierten Wilcoxon- (Breslow-) und des Mantel-Cox-Testes verglichen. Die beiden Teste dienen zur Überprüfung der Hypothese, daß es im Verlauf der verglichenen Kaplan-Meier-Schätzungen einen signifikanten Unterschied gibt. Es wird überprüft, ob die Prognose durch die Anwesenheit eines bestimmten Merkmals beeinflusst wird.

Diese beiden Teste unterscheiden sich dadurch, daß der Wilcoxon-Test frühe Ereignisse stärker gewichtet als der Mantel-Cox-Test, der alle Ereignisse unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens gleich stark bewertet. Der Wilcoxon-Test ist also bedeutsam für Kollektive, in denen nur wenige Patientinnen längere Zeit überleben. Als statistisch signifikant wird der Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven gewertet, wenn die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Kurvendifferenz kleiner als 5% wird ($p < 0,05$).

3.3.2. Quantile

Für die morphologischen Merkmale wurden die 50%-Quantile (Mediane) für das rezidivfreie Überleben (die Zeit, nach der 50% der beobachteten Patientinnen wegen eines Rezidivs aus der Studie ausgeschieden sind) und die 75%-Quantile für das Gesamtüberleben (die Zeit,

nach der 25% der Patientinnen wegen des tumorbedingten Todes aus der Studie ausgeschieden sind) ermittelt.

3.3.3. Korrelationen

Durch Korrelationen von quantitativ abgestuften Merkmalen, wie Alter, Differenzierungsgrad, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, wurden statistische Zusammenhänge zwischen diesen Parametern untersucht.

3.3.4. Cox-Regression

Die für die Prognose bedeutsamen Kriterien (z.B. statistisch signifikante Kaplan-Meier-Schätzungen) wurden auf ihre Aussagekraft hin mittels der Cox-Regression verglichen.

Die Cox-Regressions-Methode schätzt die einzelnen Variablen in ihrem Gewicht unabhängig von den anderen ab und stellt gleichzeitig die Auswirkung aller anderen Variablen in Rechnung. Bei der Analyse entsteht ein Koeffizient β , der anzeigt, wie stark die überprüfte Variable die Prognose bestimmt. Ein positiver β -Wert zeigt eine schlechtere Prognose an, wenn die dazugehörige Variable größer wird. Je größer der Wert wird, den β annimmt, umso gewichtiger ist das überprüfte Kriterium für die Prognose. Mit Hilfe der Cox-Regressions-

Methode läßt sich also eine Gewichtung der für die Prognose bedeutsamen Parameter erstellen (5).

3.3.5. Mehr-Felder-Tafeln

Zusätzlich wurden Mehr-Felder-Tafeln mit einzelnen Variablen zur drei-Jahres-Rezidivfreiheit erstellt und mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test auf ihre Signifikanz hin überprüft. Die Überprüfung auf Signifikanz wurde auch hier auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Therapiegruppen als Variable

In den Therapiegruppen unterschiedlich aggressiver adjuvanter Therapie befanden sich 85 (54%) Patientinnen beziehungsweise 71 (46%) Patientinnen (siehe 2.4.). Um einen Unterschied im Bezug auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben festzustellen, wurden Kaplan-Meier-Schätzungen der Therapiegruppen erstellt und unter Benutzung des Wilcoxon-Testes und des Mantel-Cox-Testes miteinander verglichen. Dabei fanden sich keine für die Prognose rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen. Im folgenden wird daher auf eine Trennung zwischen diesen Therapiegruppen verzichtet.

4.2. Verteilungen

4.2.1. Grading

4.2.1.1. WHO-Grad mit Einzelkriterien

Bei 152 Patientinnen wurde der WHO-Grad nach BLOOM und RICHARDSON bestimmt. 33% der Patientinnen hatten ein Mammakarzinom des WHO-Grades I, 46% ein Karzinom des WHO-Grades II und 21% ein Karzinom des WHO-Grades III. Es ergab sich folgende Verteilung der Einzelkriterien des WHO-Grades:

Bei 6% der Tumorpräparate war die Tubulusbildung stark ausgeprägt (Ausprägungsgrad 1), bei 18% mittelmäßig (Ausprägungsgrad 2) und bei 76% war die Tubulusbildung gering ausgeprägt oder fehlte (Ausprägungsgrad 3).

Bezüglich der Kernpleomorphie fand sich bei 29% der Patientinnen eine schwache Ausprägung (Grad 1). 62% zeigten eine mäßiggradige Kernpleomorphie (Ausprägungsgrad 2) und bei den restlichen 9% war die Kernpleomorphie stark ausgeprägt (Ausprägungsgrad 3).

Die untersuchten Tumorpräparate wiesen in 41% eine schwache Hyperchromasie mit wenigen Mitosen auf (Ausprägungsgrad 1), in 43% eine mittlere Hyperchromasie mit mäßig vielen Mitosen (Ausprägungsgrad 2) und bei 16% der Patientinnen fand sich im Tumorgewebe eine starke Hyperchromasie und viele Mitosen (Ausprägungsgrad 3).

Die graphische Darstellung der Verteilung des WHO-Grades und seiner Einzelkriterien erfolgt in Abbildung 4.

4.2.1.2. Nukleärer Grad mit Einzelkriterien

Die Verteilung des nukleären Grades und der Ausprägungsgrade der zugehörigen Einzelkriterien Anisonukleose, Kerngröße, Mitosen, Nukleolen und Chromatinverklumpung in diesem Patientinnenkollektiv ist in Abbildung 5 dargestellt.

Es ist ersichtlich, daß 21% der Patientinnen einen Tumor des nukleären Grades I, 71% einen Tumor des nukleären Grades II und 8% einen Tumor des nukleären Grades III aufweisen.

In 20% der untersuchten Tumorpräparate fanden sich vorwiegend gleichartige Zellkerne (Anisonukleose Ausprägungsgrad 1), in 72% mäßig verschiedenartige (Ausprägungsgrad 2) und in 8% der Tumorpräparate stark verschiedenartige Nuklei (Ausprägungsgrad 3).

15% der Tumore hatten vorwiegend kleine Zellkerne (Ausprägungsgrad 1), 70% mittelgroße (Ausprägungsgrad 2) und 15% große Zellkerne (Ausprägungsgrad 3).

Keine oder nur wenige mitotische Figuren fanden sich in 53% der untersuchten Tumorpräparate (Ausprägungsgrad 1), mäßig viele (Ausprägungsgrad 2) in 30% und viele mitotische Figuren (Ausprägungsgrad 3) in 17% der Tumorpräparate.

Es waren in 34% der Präparate keine oder nur wenige Nukleolen (Ausprägungsgrad 1), in 45% mittelmäßig viele (Ausprägungsgrad 2) und in 21% viele Nukleolen (Ausprägungsgrad 3) vorhanden.

Die Untersuchung der Tumorpräparate bezüglich des fünften Einzelkriteriums ergab in 20% keine Chromatinverklumpung (Ausprägungsgrad 1), in 68% eine mäßige (Ausprägungsgrad 2) und in 12% der Präparate eine starke Chromatinverklumpung (Ausprägungsgrad 3).

4.2.2. Weitere morphologische Kriterien

Die 143 Präparate der Primärtumoren wurden auf vier weitere morphologische Kriterien hin untersucht. 76% der Patientinnen wiesen im histologischen Präparat eine Lymphangiosis carcinomatosa auf. Eine verminderte Tumorzellhaftung fand sich bei 53% der Patientinnen, bei 47% war die Tumorzellkohärenz komplett. Tumornekrosen fanden sich bei 16% der Patientinnen. Bei 84% der untersuchten Karzinome waren die Tumorgrenzen scharf und bei 16% unscharf.

4.2.3. Typing

Von den 156 Patientinnen, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren in 143 Fällen die histologischen Präparate des Primärtumors vorhanden. In 13 Fällen waren ausschließlich Präparate von Lymphknotenmetastasen verfügbar. Dabei handelt es sich um extern vorbehandelte Patientinnen.

Die histologische Untersuchung der Präparate der Primärtumoren auf ihre verschiedenen Tumortypen gemäß der WHO-Nomenklatur (3) ergab bei 102 (71%) Patientinnen ein invasiv duktuläres Karzinom. Davon war das Präparat bei 88 (62%) Patientinnen ausschließlich von invasiv duktulärem Tumorgewebe durchsetzt. In 14 (9%) der untersuchten Tumorpräparate ließ sich ein überwiegend in-

vasiv duktulärer Anteil feststellen.

Bezüglich weiterer, bei den Patientinnen seltener auftretender Tumortypen, ergab sich bei den Primärtumorpräparaten folgende Verteilung:

Invasiv duktales Karzinom mit überwiegend intraduktalem Anteil	6 (4%)
Invasiv lobuläres Karzinom	16 (11%)
Muzinöses Karzinom	2 (1%)
Medulläres Karzinom	6 (4%)
Tubuläres Karzinom	11 (8%)

4.3. Kaplan-Meier-Schätzungen

4.3.1. Grading

Es wurde die Bedeutung des WHO-Grades für die Zeit rezidivfreien Überlebens mittels Kaplan-Meier-Schätzungen untersucht. Die in Abbildung 6 dargestellten Kurven verlaufen sowohl nach dem Wilcoxon-, als auch nach dem Mantel-Cox-Test statistisch signifikant unterschiedlich. Wie aus der Abbildung ersichtlich, nimmt mit zunehmend höheren WHO-Grad die Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens ab.

Außerdem ist der Vergleich der additiv zusammengefaßten Kaplan-Meier-Schätzungen der WHO-Grade I und II mit der Kurve des WHO-Grades III nach beiden statistischen Tests signifikant, während der Vergleich der Kaplan-

Meier-Kurven des WHO-Grades I mit der Kurve der zusammengefaßten WHO-Grade II und III zwar nach dem Wilcoxon-Test signifikant wurde, jedoch nicht nach dem Mantel-Cox-Test (siehe Tabelle 2).

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt der Vergleich der Kaplan-Meier-Schätzungen der einzelnen Ausprägungsgrade des WHO-Grades miteinander (siehe Abbildung 16), sowie der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der kumulativ betrachteten Ausprägungsgrade I und II, beziehungsweise II und III, mit der Kurve des Ausprägungsgrades III, beziehungsweise I, nach beiden oben erwähnten statistischen Tests einen signifikanten Unterschied. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß Patientinnen mit einem Tumor höheren WHO-Grades eine statistisch signifikant geringere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit haben als Patientinnen mit einem Tumor niedrigeren WHO-Grades.

Die prognostische Bedeutung der Einzelkriterien des WHO-Grades, sowie des nukleären Grades und der zugehörigen Einzelkriterien wurde in gleicher Weise für die Zeit rezidivfreien Überlebens und für das Gesamtüberleben überprüft.

Die jeweiligen Kaplan-Meier-Schätzungen sind in den Abbildungen 6 bis 25 graphisch dargestellt; die jeweiligen Signifikanzwerte ergeben sich aus den Tabellen 2 und 3. Für die Prognose von Bedeutung sind nur die mor-

phologischen Kriterien, deren Signifikanzwerte der Kaplan-Meier-Schätzungen kleiner als 0,05 sind. Für das rezidivfreie Überleben sind dies:

- WHO-Grad
- Nukleolen
- Mitosen
- Tubuli (nach dem Wilcoxon-Test)

Für das Gesamtüberleben von prognostischer Bedeutung sind:

- WHO-Grad und sämtliche Einzelkriterien
- nukleärer Grad
- Anisonukleose
- Mitosen
- Nukleolen

In Abbildung 13 sind die Kaplan-Meier-Schätzungen der Mitosen (Einzelkriterium des nukleären Grades) bezüglich der Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens graphisch dargestellt. Man erkennt, daß die Kurve des Ausprägungsgrades 3 zwischen den Kurven der Ausprägungsgrade 1 und 2 verläuft.

Ein signifikanter Unterschied ergibt sich allerdings bei dem Vergleich der kumulativ zusammengefaßten Kurven der Ausprägungsgrade 2 und 3 mit der Kurve des Ausprägungsgrades 1. Patientinnen ohne oder mit wenigen mitotischen Figuren im Tumorpräparat haben also eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit als Patientinnen mit

mäßig vielen oder vielen mitotischen Figuren.

4.3.2. Weitere morphologische Kriterien

Für die morphologischen Kriterien Lymphangiosis carcinomatosa, Tumornekrose und Tumorgrenze fand sich sowohl für das rezidivfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben keine prognostische Bedeutung.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleben, ist für Patientinnen mit verminderter Tumorzellhaftung größer als für Patientinnen mit kompletter Tumorzellhaftung ($p=0,04$). Für das Gesamtüberleben ist dieser Faktor jedoch ohne prognostische Aussagekraft.

Aus Tabelle 4 können die Signifikanzwerte der Kaplan-Meier-Schätzungen dieser morphologischen Kriterien entnommen werden.

4.3.3. Typing

Die Kaplan-Meier-Schätzungen zum Typing der untersuchten Karzinome zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf (Signifikanzwerte siehe Tabelle 4). Die Kurvenverläufe ließen eine weitere Zusammenfassung der verschiedenen Typing-Gruppen und einen Vergleich der sich ergebenden Kaplan-Meier-Schätzungen nicht als sinnvoll erscheinen.

4.3.4. Staging

Nicht signifikant war der Unterschied der Kaplan-Meier-Schätzungen beim Vergleich der Patientinnengruppe mit drei oder weniger befallenen axillären Lymphknoten mit der Patientinnengruppe mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten sowohl bezüglich des rezidivfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens (Signifikanzwerte siehe Tabelle 4).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die Patientinnengruppe mit einem Tumordurchmesser von weniger als 21 mm und mit einem Tumordurchmesser von 21 mm und mehr zeigten für das rezidivfreie Überleben keinen statistisch signifikanten Unterschied, wohl aber für das Gesamtüberleben (Signifikanzwerte siehe Tabelle 4). Haben die Patientinnen einen Primärtumor mit einem Durchmesser von 21 mm oder mehr, so tritt der tumorbedingte Tod hochsignifikant eher ein, als bei Patientinnen mit einem Tumordurchmesser kleiner als 21 mm.

4.4. Quantile

4.4.1. Grading

Die 50%-Quantile (Mediane) bezüglich der Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens, das heißt, die Beobachtungszeit, nach der 50% der Patientinnen aus der Studie ausgeschieden sind (wegen eines Rezidivs) und

die 75%-Quantile bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, das heißt, die Beobachtungszeit, nach der 25% der Patientinnen aus der Studie ausgeschieden sind (wegen des tumorbedingten Todes, nicht aber wegen eines Rezidivs), sind in Tabelle 5 für den WHO-Grad, den nukleären Grad, sowie den jeweiligen Einzelkriterien angegeben.

Man erkennt deutlich, daß die Patientinnen umso eher ein Rezidiv bekommen, je höher der Ausprägungsgrad folgender Kriterien wird:

- WHO-Grad
- Kernpleomorphie
- Hyperchromasie und Mitosen
- nukleärer Grad
- Anisonukleose
- Chromatinverklumpung

Die Patientinnen sterben umso eher an den Folgen des Tumors, je höher der Ausprägungsgrad folgender Kriterien wird:

- Tubulusformation
- Hyperchromasie und Mitosen
- Mitosen
- Nukleolen
- Chromatinverklumpung

4.4.2. Staging

Die entsprechenden Mediane und 75%-Quantile für den Tumordurchmesser sowie für die Anzahl befallener axillärer Lymphknoten sind ebenfalls aus Tabelle 5 zu entnehmen. Hier zeigt sich, daß die Patientinnen eher ein Rezidiv bekommen, sowie eher an den Folgen des Tumors sterben, wenn der Tumordurchmesser größer als 20 mm ist oder wenn vier oder mehr Lymphknoten in der Axilla befallen sind.

4.5. Korrelationen

Das Alter der Patientinnen, die sich in der Studie befinden, und die Anzahl der befallenen Lymphknoten wurden mit dem histologischen, dem nukleären Grad und dem Tumordurchmesser korreliert. Außerdem wurde eine Korrelation des Tumordurchmessers mit dem histologischen Grad erstellt.

An den in Tabelle 6 aufgeführten Korrelationskoeffizienten erkennt man, daß sich mit der angewandten statistischen Prüfung zwischen den genannten Kriterien keine Abhängigkeit finden läßt.

4.6. Cox-Regression

4.6.1. Rezidivfreies Überleben

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens ergab sich bei univariater Bewertung der prognoserelevanten Kriterien mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse folgende Reihenfolge mit abnehmender Vorhersagekraft: - Mitosen

- Nukleolengröße

- WHO-Grad

Die Überprüfung aller prognostisch bedeutsamen morphologischen Feinkriterien in einer multivariaten Cox-Regression ergibt bei den Kriterien Mitoserate und Nukleolengröße die höchste prognostische Aussagekraft. Durch das Hinzuziehen eines weiteren Faktors wird die prognostische Aussagekraft nicht nennenswert verbessert (siehe Tabelle 7).

4.6.2. Gesamtüberleben

Bei univariater Bewertung der für die Prognose des Gesamtüberlebens relevanten Kriterien mit Hilfe der Cox-Regressions-Methode ergibt sich folgende Reihenfolge prognostischer Gewichtung:

- WHO-Grad

- Kernpleomorphie

- Tubulusbildung

Bei multivariat durchgeführter Cox-Regression erweisen sich der WHO-Grad und die Tubulusbildung als die Merk-

male mit der größten prognostischen Bedeutung. Auch hier ergibt das Hinzufügen weiterer morphologischer Feinkriterien keine nennenswerte Verbesserung der Vorhersagekraft (siehe Tabelle 8).

4.7. Drei-Jahres-Rezidivfreiheit

In Abhängigkeit von der Ausprägung der morphologischen Feinkriterien wurden Mehr-Felder-Tafeln für die Rezidivfreiheit nach drei Jahren Beobachtung an 102 Patientinnen erstellt und mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test überprüft. Die ermittelten Signifikanzwerte sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Zum 5%-Niveau signifikant sind die Chi-Quadrat-Teste der Mehr-Felder-Tafeln bezüglich folgender Kriterien:

- WHO-Grad
- Tubuli
- Hyperchromasie und Mitosen
- Mitosen
- Nukleolen
- Tumorzellkohärenz
- Tumordurchmesser

Je höher die Einstufung der genannten Kriterien gemäß Tabelle 1 und je größer die Tumore, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv innerhalb der drei-Jahres-Frist zu bekommen.

5. Diskussion

Auf die Möglichkeit, daß die Morphologie der Tumorzelle mit einem bestimmten biologischen Verhalten einhergeht, wies HANSEMAN (6) bereits im vergangenen Jahrhundert hin,

GREENOUGH (7) ermittelte 1925 in einer Untersuchung an 73 Patientinnen zytologische und histologische Kriterien mit deutlichem Einfluß auf die Heilungsrate des Mammakarzinoms. Dies wurde 1928 durch eine Untersuchung an 50 Patientinnen von PATEY und SCARFF (8) bestätigt, wobei insbesondere der Einfluß histologischer und zytologischer Tumormerkmale auf Fälle mit geringer Tumorausdehnung (Frühstadium) betont wurde. 1938 reduzierten SCARFF und HANDLEY (9) aufgrund von Zehnjahresbeobachtungen an 172 Patientinnen diese Kriterien auf drei für die Prognose des Mammakarzinoms besonders relevante Faktoren:

- Tubulusbildung
- Kernpleomorphie
- Hyperchromasie und Mitosen

Durch Beobachtungen an 470 Patientinnen bestätigte BLOOM (10) 1950 die von GREENOUGH bereits 25 Jahre zuvor benutzten Prognosekriterien. Aufgrund von Zehn- beziehungsweise Fünfzehnjahresüberlebensbeobachtungen bei 1409 Patientinnen konzipierte er zusammen mit RICHARDSON (1) 1957 ein relativ einfaches histologisches Grading-System für Mammakarzinome. Dabei gruppierte er die

Tumoren in drei Malignitätsstufen unter Berücksichtigung dreier, für die Prognose bedeutungsvolle Kriterien des Primärtumors (Ausmaß der Tubulusbildung, Kernpleomorphie und mitotische Kernbilder). Diese Daten dienen noch heute als Grundlage für das von der WHO empfohlene Grading für Mammakarzinome (3).

Aufgrund von Fünfjahresüberlebensbeobachtungen an 514 Mammakarzinompatientinnen entwickelte BLACK (11) 1956 ein Grading-System, das die Malignität des Mammakarzinoms lediglich anhand zytologischer Kriterien (Kerngröße, Kernpleomorphie, Mitoserate, Nukleolengröße und Chromatinverklumpung) beurteilt, ohne Berücksichtigung des histologischen Bildes. Hiermit gelang ihm eine deutliche Trennung der Karzinompatientinnen in vier prognostische Gruppen. FISHER (4) empfahl 1980 die Anwendung eines nach BLACK (2) modifizierten nukleären Grading-Systems mit einer Abstufung in drei Malignitätsgrade.

Zahlreiche andere Autoren untersuchten die Relevanz verschiedener, sowohl histologischer, als auch die Ausdehnung des Tumorleidens betreffender Kriterien für die Prognose von Patientinnen mit einem Brustkrebs (Übersicht bei MILLIS (12)). Dennoch konnten bislang keine mit einfachen Methoden erfassbare Kriterien ge-

funden werden, die es dem Kliniker zum Zeitpunkt der Erstbehandlung ermöglichen, eine hinreichend sichere Voraussage über den Krankheitsverlauf einer Brustkrebspatientin zu machen. Als Hinweise für eine Abschätzung des Krankheitsverlaufes wird unter anderem der axilläre Lymphknotenstatus, der Rezeptorstatus, die Tumorgröße, der Menopausenstatus, die Tumorstadiumsgeschwindigkeit, bei Metastasen der Ort der Absiedlung und das rezidivfreie Intervall berücksichtigt (13).

In der vorliegenden Studie erscheinen zwei der Einzelkriterien des nukleären Gratings - Mitosen und Nukleolengröße -, sowie der WHO-Grad für die Prognose des rezidivfreien Überlebens am aussagekräftigsten.

Am bedeutungsvollsten für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ist nach der vorliegenden Studie der WHO-Grad sowie die beiden Einzelkriterien Kernpleomorphie und Tubulusbildung.

Dem WHO-Grad als Summenscore, der sich demnach in dieser Studie als wesentliche Einflußgröße auf die Prognose des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erweist, wird von anderen Untersuchern ebenfalls eine gute Prognosekraft beigemessen.

BUNTING (14) ermittelte eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungen- oder Lebermetastasen bei Patientinnen mit Karzinomen des WHO-

Grades II und III verglichen mit Patientinnen, bei denen ein Karzinom des WHO-Grades I vorlag. Ebenso beobachtete er signifikante Unterschiede in den Überlebenskurven zu Ungunsten der Patientinnen mit Tumoren höheren WHO-Grades.

Auch nach FREEDMAN (15) besitzt der WHO-Grad eine größere Relevanz für die Vorhersage des Krankheitsverlaufes bei Brustkrebspatientinnen als die Ausdehnung des Tumorleidens zum Zeitpunkt der Erstbehandlung.

Die prozentuale Verteilung der 153 Patientinnen der vorliegenden Studie auf die drei Malignitätsgrade des WHO-Gradings liegt im Rahmen von Beobachtungen anderer Autoren (siehe Tabelle 10).

Die in dieser Studie festgestellte geringere Bedeutung der Anzahl befallener axillärer Lymphknoten als Prognosekriterium für das rezidivfreie Überleben und für das Gesamtüberleben steht im Widerspruch zu Ergebnissen verschiedener anderer Autoren. Unter anderem berichtet NEMOTO (16) über eine bei 24136 Patientinnen durchgeführte Studie, nach der der Lymphknotenstatus in der Axilla und die Tumorgröße sehr gut mit der Prognose von Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom korreliert.

Auch in einer Arbeit von ROSEN (17) erhält die Anzahl

der befallenen axillären Lymphknoten eine signifikante Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Brustkrebspatientinnen.

Kriterien, wie der axilläre Lymphknotenstatus und die Tumorgröße weisen also eine erhebliche Bedeutung für die Prognose von Mammakarzinompatientinnen auf. Histologische Kriterien können dabei noch zusätzliche prognostisch relevante Informationen liefern. Es bleibt jedoch zu überprüfen, ob angesichts einer weitgehend standardisierten operativen Ausräumung der Axilla und einer sorgfältigen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes, eine genauere prognostische Aussage alleine anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten möglich ist, als bei der bisher üblichen Einteilung des Lymphknotenstatus in zwei große Gruppen (1 - 3 Lymphknoten; 4 und mehr Lymphknoten) (18).

Die schwache Bewertung des Lymphknotenstatus als Prognosekriterium in der vorliegenden Arbeit läßt sich möglicherweise auf die Einflußnahme der unterschiedlich aggressiven adjuvanten Therapie zurückführen, die in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten in der Axilla erfolgte (siehe 3.4. Therapieformen). Eine Kompensation einer schlechten Prognose durch aggressivere adjuvante Behandlung kann also in der untersuchten Patientinnengruppe zu einer Angleichung des klinischen Verlaufs und damit zur Fehlbewertung des

prognostischen Gehaltes des Lymphknotenstatus führen.

Für die Aussagefähigkeit einer klinischen Studie ist die Frage nach der Reproduzierbarkeit der verschiedenen angewandten Untersuchungsmethoden außerordentlich wichtig. Eine Fehlerquelle bei der Bewertung nach einem Grading-System liegt bereits in den Qualitätsunterschieden der untersuchten mikroskopischen Präparate. Auch unterliegen Gradeinteilungen morphologischer Feinkriterien subjektiven Einschätzungen des Untersuchers und weisen daher ausgeprägte interindividuelle Schwankungen auf. Einige Publikationen beschäftigen sich mit der Reproduzierbarkeit der Tumorbewertung nach dem WHO-Grad. Hierbei fand sich eine Übereinstimmung der interindividuellen Ergebnisse zwischen 15% bei DELIDES (19) und 85% bis 90% bei ELSTON (20) und CUTLER (21). Wegen der geringen Reproduzierbarkeit des WHO-Grades in seiner Studie fordert DELIDES (19) die Reduzierung auf die Ausprägungsgrade I und III.

STENQUIST (22) ermittelte in einer Arbeit über die inter- und intraindividuelle Reproduzierbarkeit von drei Grading-Systemen (WHO-Grading, nukleäres Grading, Hartveit-Grading (23)) eine Übereinstimmung in der Klassifizierung der morphologischen Feinkriterien zwischen 60% und 77%.

Um die Reproduzierbarkeit der vorliegenden Studie ab-

schätzen zu können, wurde eine interpersonelle Kontrolle bei der Bewertung des WHO-Grades durchgeführt. Dabei wurde eine Übereinstimmung zwischen zwei verschiedenen Beobachtern in 67% der Fälle ermittelt.

Diese Prozentzahlen spiegeln die Erfahrung wider, daß die Übereinstimmung bei Grading-Systemen mit drei Ausprägungsgraden interindividuell geringer wird als bei einfachen Ja-Nein-Entscheidungen. Eine Abweichung zum benachbarten Wert muß jedoch als geringer eingestuft werden als Abweichungen bei Ja-Nein-Entscheidungen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie ist die Beschränkung der Untersuchung auf ein Patientinnenkollektiv mit positivem axillären Lymphknotenstatus ohne Fernmetastasierung zu berücksichtigen (siehe 2.1. Kollektivbeschreibung). Ob diese Ergebnisse auf Patientinnen ohne befallene Lymphknoten in der Axilla übertragen werden dürfen, bedarf einer Überprüfung an einem anderen entsprechenden Kollektiv.

Weiterführende Untersuchungen in einzelnen genau definierten Untergruppen würden aufgrund der geringen Kollektivgröße nicht zu statistisch überprüfbaren Ergebnissen führen. Es sind daher zusätzliche Studien an größeren Patientinnenkollektiven mit entsprechenden Untergruppenanalysen notwendig.

Die relativ geringe Patientinnenzahl in dieser Studie könnte auch Grund dafür sein, daß sich bei der durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse eine unterschiedliche Gewichtung der morphologischen Feinkriterien bezüglich ihrer prognostischen Relevanz für die beiden Zielgrößen rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben ergibt. Die Mitoserate und die Nukleolengröße sind am prognostisch bedeutungsvollsten für das rezidivfreie Überleben, während der WHO-Grad und die Tubulusbildung die genaueste Vorhersage für das Gesamtüberleben bieten (siehe 4.6. Cox-Regression). Da bislang keine Hinweise für einen unterschiedlichen prognostischen Gehalt morphologischer Feinkriterien bezüglich verschiedener Zielgrößen vorliegen, bleibt es prospektiven Studien vorbehalten, darzustellen, ob sich diese Ergebnisse aufgrund des relativ kleinen Patientinnenkollektivs oder aufgrund spezifischer Beziehungen zum Krankheitsverlauf ergeben.

Einer Erläuterung bedürfen die Kurven der Kaplan-Meier-Schätzungen der Mitosen (Einzelkriterium des nukleären Grades) bezüglich des rezidivfreien Überlebens. Sie zeigen nach dem Wilcoxon- und Mantel-Cox-Test einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 13). Man kann von einem paradoxen Kurvenverlauf sprechen, da die Kurven für den höchsten Ausprägungsgrad zwischen den Kur-

ven der beiden niedrigeren Ausprägungsgrade liegt. Dies würde bedeuten, daß Patientinnen mit vielen mitotischen Figuren im Tumorpräparat eine bessere Prognose für das rezidivfreie Überleben hätten, als solche mit mäßig vielen Mitosen im Präparat. Dieser paradoxe Kurvenverlauf könnte durch die geringe Patientinnenzahl, die geringe Reproduzierbarkeit, sowie die möglicherweise unangemessene Anzahl von drei Ausprägungsgraden für das Einzelkriterium der Mitosen bedingt sein.

In der Zukunft wäre zur Präzisierung der Vorhersage des Krankheitsverlaufes die Entwicklung eines prognostischen Index für Mammakarzinompatientinnen unter Berücksichtigung sowohl klinischer als auch morphologischer Daten wünschenswert. HAYBITTLE und Mitarbeiter (24) berichten über die Erstellung eines solchen Index, bestehend aus Lymphknotenstatus, histologischer Grad und Tumorgröße, der zu einer schärferen Trennung zuvor prognostisch einheitlicher Patientinnengruppen geführt hat. Ein allgemein anerkannter und anwendbarer Prognoseindex existiert jedoch noch nicht. Für die Biostatistiker stellt sich daher die Aufgabe, eine Gesamtformel zur Prognosebeschreibung aus den Daten eines Patientinnenkollektivs zu ermitteln und an weiteren Kollektiven zu überprüfen. Zur schnellen Verbreitung und leichten Handhabung einer solchen Gesamtformel darf sie eine ge-

in der Durchflußzytrophotometrie - ermittelte OLSZEWSKI (27), sowohl zum WHO-Grad als auch zur Prognose.

TUBIANA (28) und MEYER (29) berichten über die Thymidin-Einbaurrate als weiteren signifikanten Prognosefaktor des Mammakarzinoms.

Der Steroidhormonrezeptorstatus erweist sich insbesondere bezüglich einer hormonellen Therapie als prognostisch außerordentlich relevant (30).

MAYNARD (31), FISHER (19) und THORESEN (32) sehen einen engen Zusammenhang zwischen dem Steroidhormonrezeptorgehalt und den morphologischen Kriterien des Malignitätsgrades des Tumors.

Um den Krankheitsverlauf des Mammakarzinoms besser beurteilen zu können, beschäftigen sich einige Autoren hauptsächlich mit Merkmalen der Tumorträgerin.

HAMLIN (33) und BLACK (11) berichten über eine positive Korrelation zwischen einer stärkeren lymphozytären Infiltration in der Tumorumgebung und einer günstigeren Prognose. Im Gegensatz hierzu konnten FISHER (34) und ROSEN (17) diese Ergebnisse durch ihre Untersuchungen nicht bestätigen und halten sogar das Gegenteil für wahrscheinlich.

In einer Studie von BLACK (11) wird neben dem nukleären Grad und dem Lymphknotenstatus auch die Sinushistiozytose der nicht befallenen Lymphknoten, beziehungs-

weise die Interdependenz dieser Faktoren als prognostisch bedeutsam betrachtet. FISHER (34) und DIRE (35) konnten diese Ergebnisse jedoch nicht nachvollziehen.

Um eine genaue Aussage über den Krankheitsverlauf bei Brustkrebspatientinnen machen zu können, muß neben den genannten Kriterien auch die Tumor-Wirts-Beziehung in Betracht gezogen werden. Bisherige Studien zur Ermittlung von Prognosefaktoren beschäftigen sich jedoch meistens nur mit einer der beiden Größen (entweder Tumoreigenschaften oder patientenspezifische Faktoren).

Aus diesen Ausführungen werden die Schwierigkeiten bei der Suche nach Prognosekriterien für das Mammakarzinom und die Komplexität der Problemstellung deutlich, ebenso die Vielfalt möglicher prognostisch relevanter Faktoren. Dennoch müssen weitere Einflußgrößen des Tumors und der Tumorträgerin ermittelt werden, um eine größere Genauigkeit bei der Vorhersage von Krankheitsverläufen bei Patientinnen mit einem Brustkrebs zu erreichen. Grund für das Interesse an solchen Studien ist die Suche nach Definitionen von Patientinnen-Untergruppen, in denen eine individuell angepaßte adjuvante Therapie maximalen Nutzen aufweist bei möglichst geringen Nebenwirkungen.

6. Zusammenfassung

Abschließend folgt eine tabellarische Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse dieser Studie.

Morphologische Feinkriterien, die eine statistisch gesicherte Beziehung zum rezidivfreien Überleben aufweisen:

WHO-Grad

Mitosen

Nukleolen

Morphologische Feinkriterien, die eine statistisch gesicherte Beziehung zum Gesamtüberleben aufweisen:

WHO-Grad

Tubulärer Grad

Kernpleomorphie

Hyperchromasie und Mitosen

Nukleärer Grad

Anisonukleose

Mitosen

Nukleolen

Tumordurchmesser

Für die Rezidivfreiheit nach drei Jahren relevante Kriterien:

WHO-Grad

Tubulärer Grad
Hyperchromasie und Mitosen
Mitosen
Nukleolen
Tumorzellkohärenz
Tumordurchmesser

Aus den Quantilen-Berechnungen der durchschnittlichen Zeit bis zum ersten Rezidiv folgt:

Je höher der Ausprägungsgrad folgender Kriterien, das heißt je entdifferenzierter der Tumor ist, umso kürzer ist die Zeit der Rezidivfreiheit:

WHO-Grad
Kernpleomorphie
Hyperchromasie und Mitosen
Nukleärer Grad
Anisonukleose
Chromatinverklumpung
Tumordurchmesser
Lymphknotenstatus

Aus den Quantilen-Berechnungen der durchschnittlichen Zeit bis zum tumorbedingten Tod folgt:

Je höher der Ausprägungsgrad folgender Kriterien, das heißt je entdifferenzierter der Tumor ist, umso eher sterben die Patientinnen an den Folgen des Tumorlei-

dens:

Tubulärer Grad

Hyperchromasie und Mitosen

Mitosen

Nukleolen

Chromatinverklumpung

Tumordurchmesser

Lymphknotenstatus

Morphologische Feinkriterien mit der stärksten Vorhersagekraft für das rezidivfreie Überleben, ermittelt mit der univariaten Cox-Regressionsmethode:

Mitosen

Nukleolen

WHO-Grad

Morphologische Feinkriterien mit der stärksten Vorhersagekraft für das Gesamtüberleben, ermittelt mit der univariaten Cox-Regressionsmethode:

WHO-Grad

Anisonukleose

Tubulusbildung

Morphologische Feinkriterien mit der stärksten Vorhersagekraft für das rezidivfreie Überleben, ermittelt mit der multivariaten Cox-Regressionsmethode:

Mitosen

Nukleolen

Morphologische Feinkriterien mit der stärksten Vorhersagekraft für das Gesamtüberleben, ermittelt mit der multivariaten Cox-Regressionsmethode:

WHO-Grad

Tubulusbildung

Die in dieser Studie überprüften Parameter weisen Zusammenhänge zum rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben auf. Eine scharfe Trennung eines Patientinnenkollektivs mit Brustkrebs in Gruppen mit unterschiedlicher Prognose erscheint anhand der vorliegenden Ergebnisse noch nicht möglich.

Die Suche nach weiteren Prognosefaktoren, die in geeigneter Kombination mit den bekannten Parametern eine präzisere Vorhersage des Krankheitsverlaufes erlauben, sollte fortgesetzt werden.

7. Anhang

7.1. Tabellen

Tabelle 1 - Halbquantitatives Klassifizierungs-Schema
der morphologischen Feinkriterien

Kriterium	Bewertung
Tubuli	1 - mehr als 50% des Tumors 2 - mehr als 10% des Tumors 3 - weniger als 10% des Tumors
Mitosen	1 - zwischen 0 - 10 Mitosen pro 10 HPF 2 - zwischen 11 - 20 Mitosen pro 10 HPF 3 - mehr als 20 Mitosen pro 10 HPF
Anisonukleose	1 - überwiegend gleich große und gleich geformte Tumorzellkerne 2 - mäßiggradige Variationen der Zellkerne in mehr als 50% des Tumors 3 - ausgeprägte Variationen in mehr als 50% des Tumors
Kerngröße	1 - mehr als 50% der Kerne bis maximal doppelter Lymphozytendurchmesser 2 - mehr als 50% der Kerne bis maximal vierfacher Lymphozytendurchmesser 3 - mehr als 50% der Kerne über vierfacher Lymphozytendurchmesser
Nukleolen	1 - keine oder kleine Nukleolen 2 - mehr als 50% betonte Nukleolen 3 - mehr als 50% Makronukleolen
Hyperchromasie	1 - weniger als 10% aller Tumorkerne 2 - zwischen 10% - 50% aller Kerne 3 - mehr als 50% aller Tumorkerne
Tumorzellkohärenz	1 - mehr als 80% komplette Zellhaftung 2 - mehr als 30% komplette Zellhaftung 3 - weniger als 30% komplette Haftung
Lymphangiosis carcinomatosa	1 - sporadisch 2 - weniger als 20 pro 10 LPF 3 - mehr als 20 pro 10 LPF
Tumorgrenzen	1 - scharf 2 - unscharf
Tumornekrosen	1 - weniger als 10% nekrotischer Zellen 2 - weniger als 50% nekrotischer Zellen 3 - mehr als 50% nekrotischer Zellen

(HPF - High Power Field; LPF - Low Power Field)

Tabelle 2 - Vergleich der erstellten Kaplan-Meier-Kurven

1. - Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Testes

2. - Vergleich mit Hilfe des Mantel-Cox-Testes

(statistisch signifikante Testergebnisse sind unterstrichen)

Kriterium	verglichene Ausprägungsgrade	rezidivfreies Überleben	Gesamt-Überleben
WHO-Grad	1 - 2 - 3	1. <u>p=0,030</u> 2. <u>p=0,024</u>	1. <u>p=0,0021</u> 2. <u>p=0,0003</u>
	(1 + 2) - 3	1. <u>p=0,033</u> 2. <u>p=0,019</u>	1. <u>p=0,0007</u> 2. <u>p=0,0003</u>
	1 -(2 + 3)	1. <u>p=0,0444</u> 2. <u>p=0,0528</u>	1. <u>p=0,040</u> 2. <u>p=0,005</u>
	1 - 2 - 3	1. p=0,1089 2. p=0,1099	1. <u>p=0,0317</u> 2. <u>p=0,0041</u>
	(1 + 2) - 3	1. <u>p=0,0470</u> 2. <u>p=0,0679</u>	1. <u>p=0,009</u> 2. <u>p=0,001</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,9006 2. p=0,7487	1. p=0,1607 2. p=0,1092
Kernpleo- morphie	1 - 2 - 3	1. p=0,3065 2. p=0,1967	1. <u>p=0,0451</u> 2. <u>p=0,0079</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,4178 2. p=0,2358	1. <u>p=0,0294</u> 2. <u>p=0,0143</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,2202 2. p=0,1770	1. p=0,1001 2. <u>p=0,0177</u>
	1 - 2 - 3	1. p=0,0878 2. p=0,0539	1. <u>p=0,0112</u> 2. <u>p=0,0097</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,2407 2. p=0,2011	1. <u>p=0,0107</u> 2. <u>p=0,0098</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,0577 2. <u>p=0,0266</u>	1. <u>p=0,020</u> 2. <u>p=0,019</u>
Hyperchromasie und Mitosen	1 - 2 - 3	1. p=0,0878 2. p=0,0539	1. <u>p=0,0112</u> 2. <u>p=0,0097</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,2407 2. p=0,2011	1. <u>p=0,0107</u> 2. <u>p=0,0098</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,0577 2. <u>p=0,0266</u>	1. <u>p=0,020</u> 2. <u>p=0,019</u>
	1 - 2 - 3	1. p=0,0878 2. p=0,0539	1. <u>p=0,0112</u> 2. <u>p=0,0097</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,2407 2. p=0,2011	1. <u>p=0,0107</u> 2. <u>p=0,0098</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,0577 2. <u>p=0,0266</u>	1. <u>p=0,020</u> 2. <u>p=0,019</u>

Tabelle 3 - Vergleich der erstellten Kaplan-Meier-Kurven

1. - Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Testes

2. - Vergleich mit Hilfe des Mantel-Cox-Testes

(statistisch signifikante Testergebnisse sind unterstrichen)

Kriterium	verglichene Aus- prägungsgrade	rezidivfreies Überleben	Gesamt- Überleben
Nukleärer Grad	1 - 2 - 3	1. p=0,7980 2. p=0,6443	1. p=0,061 2. <u>p=0,044</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,6790 2. p=0,6657	1. <u>p=0,020</u> 2. <u>p=0,031</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,7064 2. p=0,4852	1. p=0,4779 2. p=0,1219
	1 - 2 - 3	1. p=0,4672 2. p=0,2733	1. <u>p=0,0018</u> 2. <u>p=0,0003</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,2174 2. p=0,1089	1. <u>p=0,0008</u> 2. <u>p=0,0004</u>
	1 -(2 + 3)	1. p=0,9267 2. p=0,8687	1. p=0,0860 2. <u>p=0,0159</u>
Anisonukleose	1 - 2 - 3	1. p=0,7316 2. p=0,6314	1. p=0,1814 2. p=0,4092
	(1 + 2) - 3	1. p=0,4299 2. p=0,3379	1. p=0,1794 2. p=0,1952
	1 -(2 + 3)	1. p=0,8801 2. p=0,7984	1. p=0,3203 2. p=0,9240
	1 - 2 - 3	1. <u>p=0,029</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. p=0,071 2. <u>p=0,014</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,9815 2. p=0,9974	1. p=0,0660 2. <u>p=0,0387</u>
	1 -(2 + 3)	1. <u>p=0,017</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. <u>p=0,038</u> 2. <u>p=0,005</u>
Kerngröße	1 - 2 - 3	1. p=0,7316 2. p=0,6314	1. p=0,1814 2. p=0,4092
	(1 + 2) - 3	1. p=0,4299 2. p=0,3379	1. p=0,1794 2. p=0,1952
	1 -(2 + 3)	1. p=0,8801 2. p=0,7984	1. p=0,3203 2. p=0,9240
	1 - 2 - 3	1. <u>p=0,029</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. p=0,071 2. <u>p=0,014</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,9815 2. p=0,9974	1. p=0,0660 2. <u>p=0,0387</u>
	1 -(2 + 3)	1. <u>p=0,017</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. <u>p=0,038</u> 2. <u>p=0,005</u>
Mitosen	1 - 2 - 3	1. p=0,7316 2. p=0,6314	1. p=0,1814 2. p=0,4092
	(1 + 2) - 3	1. p=0,4299 2. p=0,3379	1. p=0,1794 2. p=0,1952
	1 -(2 + 3)	1. p=0,8801 2. p=0,7984	1. p=0,3203 2. p=0,9240
	1 - 2 - 3	1. <u>p=0,029</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. p=0,071 2. <u>p=0,014</u>
	(1 + 2) - 3	1. p=0,9815 2. p=0,9974	1. p=0,0660 2. <u>p=0,0387</u>
	1 -(2 + 3)	1. <u>p=0,017</u> 2. <u>p=0,002</u>	1. <u>p=0,038</u> 2. <u>p=0,005</u>

Tabelle 3 - Fortsetzung

1. - Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Testes

2. - Vergleich mit Hilfe des Mantel-Cox-Testes

(statistisch signifikante Testergebnisse sind unterstrichen)

Kriterium	verglichene Aus- prägungsgrade	rezidivfreies Überleben	Gesamt- überleben
Nukleolen	1 - 2 - 3	1. <u>p=0,029</u>	1. <u>p=0,0292</u>
		2. <u>p=0,010</u>	2. <u>p=0,0382</u>
	(1 + 2) - 3	1. <u>p=0,014</u>	1. <u>p=0,027</u>
		2. <u>p=0,005</u>	2. <u>p=0,073</u>
	1 -(2 + 3)	1. <u>p=0,0926</u>	1. <u>p=0,0290</u>
		2. <u>p=0,0478</u>	2. <u>p=0,0194</u>
Chromatinver- klumpung	1 - 2 - 3	1. p=0,2687	1. p=0,4687
		2. p=0,2081	2. p=0,2239
	(1 + 2) - 3	1. p=0,1816	1. p=0,3216
		2. p=0,1779	2. p=0,1117
	1 -(2 + 3)	1. p=0,2892	1. p=0,3751
		2. p=0,1963	2. p=0,3642

Tabelle 4 - Vergleich von Kaplan-Meier-Schätzungen

1. - Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Testes

2. - Vergleich mit Hilfe des Mantel-Cox-Testes

(statistisch signifikante Testergebnisse sind unterstrichen)

Kriterium	verglichene Ausprägungsgrade	rezidivfreies Überleben	Gesamtüberleben
Lymphangiosis carcinomatosa	fehlt - vorhanden	1. $p=0,697$ 2. $p=0,785$	1. $p=0,735$ 2. $p=0,755$
Tumornekrose	gering - ausgeprägt	1. $p=0,738$ 2. $p=0,813$	1. $p=0,211$ 2. $p=0,410$
Tumorgrenze	scharf - unscharf	1. $p=0,889$ 2. $p=0,804$	1. $p=0,603$ 2. $p=0,991$
Tumorzellkohärenz	komplett - vermindert	1. $p=0,042$ 2. $p=0,071$	1. $p=0,394$ 2. $p=0,153$
Typing	duktuläres - lobuläres - medulläres - tubuläres	1. $p=0,776$ 2. $p=0,568$	1. $p=0,693$ 2. $p=0,457$
Anzahl befallener Lymphknoten	weniger als 4 - 4 und mehr	1. $p=0,223$ 2. $p=0,052$	1. $p=0,180$ 2. $p=0,060$
Tumordurchmesser	weniger als 21mm - mehr als 20mm	1. $p=0,243$ 2. $p=0,206$	1. $p=0,002$ 2. $p=0,005$

Tabelle 5 - Quantile

Mediane des rezidivfreien Überlebens in Monaten; 75%-
Quantile des Gesamtüberlebens (n=153); Aufgeschlüsselt
nach Ausprägungsgraden der prognostischen Kriterien.

Kriterium	Ausprägungs- grad %		Rezidivfreies Überleben (in Monaten)	Gesamtüber- leben 75% (in Monaten)
WHO-Grad	1	33	57,3	➤35,3
	2	46	37,8	42,6
	3	21	23,5	30,1
Tubulärer Grad	1	6	43,7	➤73,7
	2	18	➤57,0	➤35,9
	3	76	35,0	35,9
Kernpleomorphie	1	29	57,3	➤35,3
	2	62	37,8	40,9
	3	9	33,7	28,3
Hyperchromasie und Mitosen	1	41	57,4	55,7
	2	43	31,7	38,4
	3	16	30,6	30,9
Nukleärer Grad	1	21	57,4	➤31,3
	2	71	38,6	41,3
	3	8	33,7	25,1
Anisonukleose	1	20	57,3	➤28,6
	2	72	43,7	41,3
	3	8	27,4	28,3
Kerngröße	1	15	38,6	36,4
	2	70	57,3	31,3
	3	15	30,6	43,2
Mitosen	1	53	➤57,0	55,7
	2	30	27,4	36,4
	3	17	33,7	31,7
Nukleolen	1	34	➤38,0	➤55,4
	2	45	43,7	36,4
	3	21	23,3	30,1

Tabelle 5 - Fortsetzung: Quantile

Mediane des rezidivfreien Überlebens in Monaten; 75%-Quantile des Gesamtüberlebens (n=153); Aufgeschlüsselt nach Ausprägungsgraden der prognostischen Kriterien.

Kriterium	Ausprägungs- grad %		Rezidivfreies Überleben (in Monaten)	Gesamtüber- leben 75% (in Monaten)
Chromatinver- klumpung	1	20	57,4	55,7
	2	68	38,6	36,4
	3	12	27,4	33,4
Tumordurchmesser in mm	≤20	36	57,3	55,43
	>20	64	33,7	30,90
Anzahl befallener Lymphknoten	< 4	54	70,7	42,23
	≥ 4	46	31,7	33,43

Tabelle 6 - Korrelationskoeffizienten

Korrelierte Kriterien	Korrelations- koeffizient
Alter - WHO-Grad	0,098
- Nukleärer Grad	0,066
- Tumordurchmesser	0,094
Anzahl befallener Lymphknoten	
- WHO-Grad	0,191
- Nukleärer Grad	0,151
- Tumordurchmesser	0,241
Tumordurchmesser - WHO-Grad	0,215

Tabelle 7

Vorhersagekraft der morphologischen Feinkriterien, Zielgröße Rezidivfreies Überleben (p-Werte der Cox-Regression); unterstrichen die relevanten Kriterien der multivariaten Cox-Regression.

<u>Mitosen</u> (1 - 2 + 3)	p = 0,002
<u>Nukleolen</u> (1 + 2 - 3)	p = 0,009
Histologischer Grad (1 + 2 - 3)	p = 0,015
Hyperchromasie und Mitosen (1 - 2 + 3)	p = 0,036

Tabelle 8

Vorhersagekraft der morphologischen Feinkriterien, Zielgröße Gesamtüberleben (p-Werte der Cox-Regression); unterstrichen die relevanten Kriterien der multivariaten Cox-Regression.

<u>WHO-Grad</u> (1 + 2 - 3)	p = 0,0002
Anisonukleose (1 + 2 - 3)	p = 0,0003
<u>Tubulusbildung</u> (1 + 2 - 3)	p = 0,0007
WHO-Grad (1 - 2 + 3)	p = 0,0060
Mitosen (1 - 2 + 3)	p = 0,0070
Hyperchromasie und Mitosen (1 + 2 - 3)	p = 0,0090
Kernpleomorphie (1 + 2 - 3)	p = 0,0130
Kernpleomorphie (1 - 2 + 3)	p = 0,0200
Nukleolen (1 - 2 + 3)	p = 0,0220
Hyperchromasie und Mitosen (1 - 2 + 3)	p = 0,0230
Mitosen (1 + 2 - 3)	p = 0,0340

Tabelle 9

Rezidivfreiheit nach drei Jahren und morphologische Feinkriterien. Prüfung von Mehr-Felder-Tafeln mit Hilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Testes.

(statistisch signifikante Testergebnisse sind unterstrichen)

WHO-Grad	<u>p = 0,008</u>
Tubuli	<u>p = 0,01</u>
Kernpleomorphie	p = 0,20
Hyperchromasie und Mitosen	<u>p = 0,04</u>
Nukleärer Grad	p = 0,7
Anisonukleose	p = 0,3
Kerngröße	p = 0,3
Mitosen	<u>p = 0,005</u>
Nukleolen	<u>p = 0,05</u>
Chromatinverklumpung	p = 0,1
Tumorzellkohärenz	<u>p = 0,03</u>
Tumordurchmesser	<u>p = 0,002</u>
Alter	p = 0,4
Lymphknoten	p = 0,7

Tabelle 10

Prozentuale Aufteilung der Mammakarzinome auf die histologischen Malignitätsgrade (Literatúrauswahl).

Autor	Jahr	n	1	2	3
Patey	1928	50	25	47	28
Scarff	1938	172	36	38	26
Bloom & Richardson	1957	1409	26	45	29
Fisher	1975	1000	2,3	28,1	69,6
Elston	1982	1525	12	58	30
Düsseldorf	1985	153	33	46	21

7.2. Abbildungen

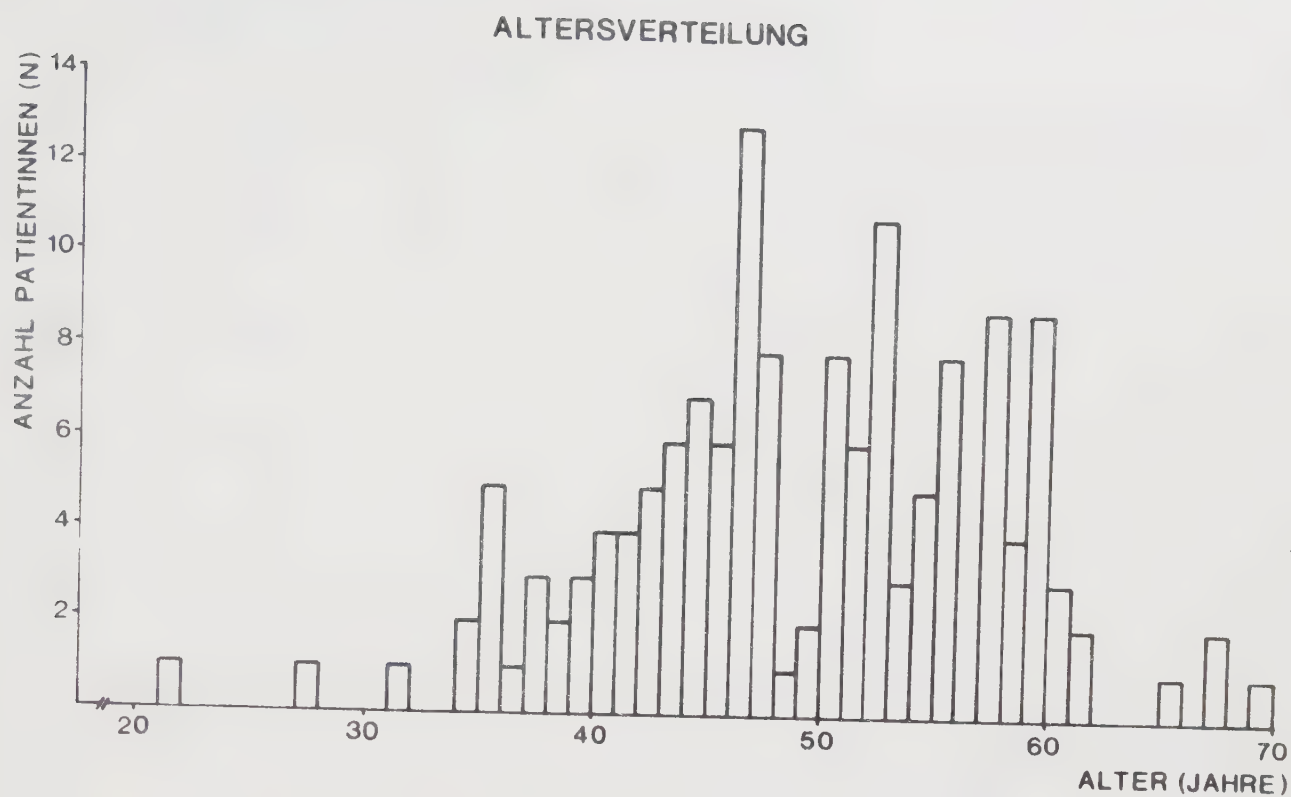


Abbildung 1

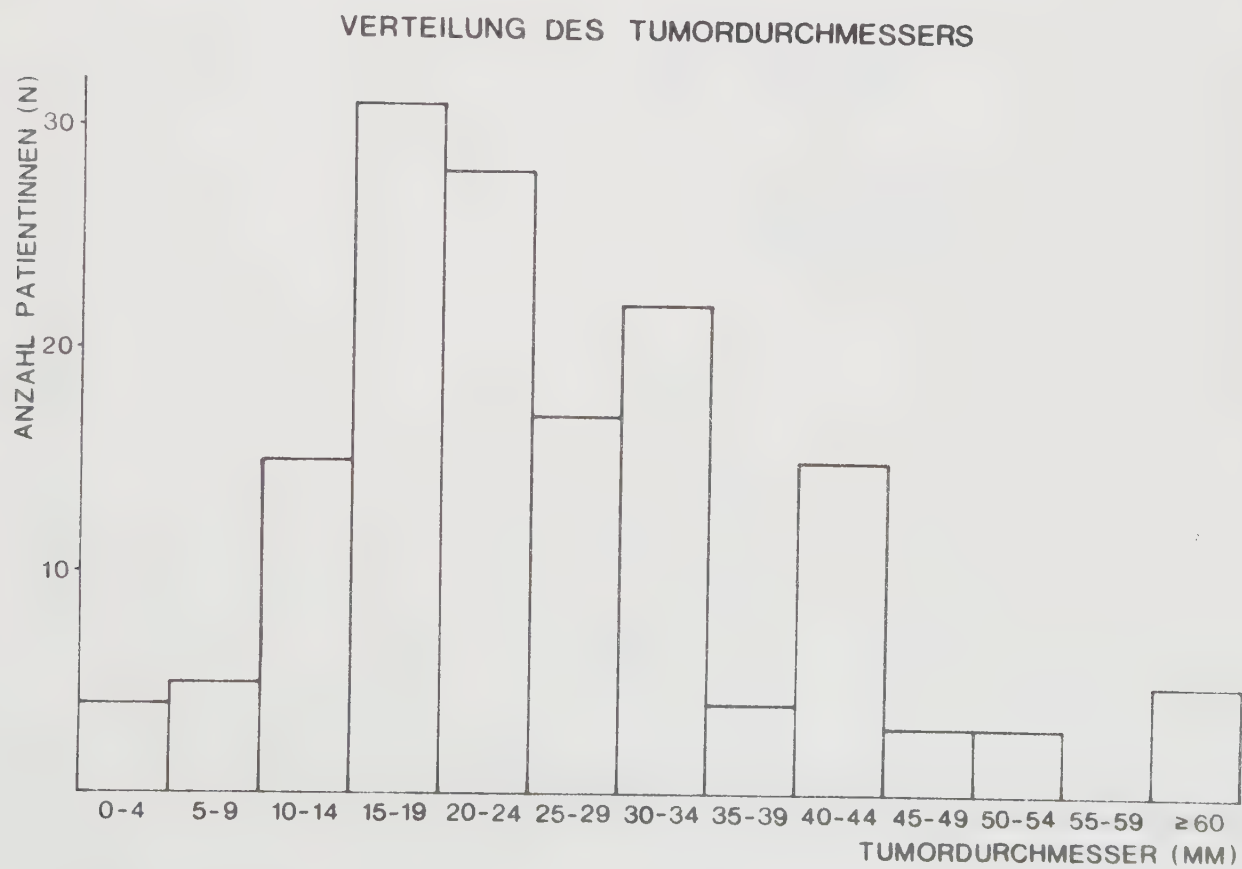


Abbildung 2

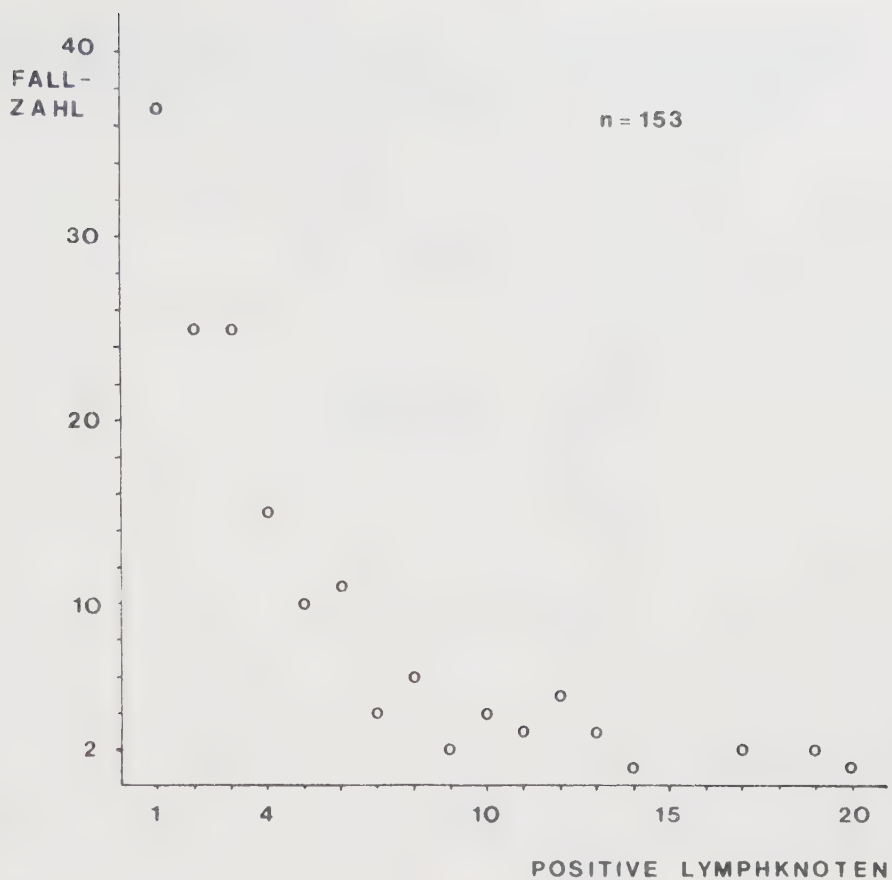


Abbildung 3

Verteilung der Ausprägungsgrade des WHO-Grades - W
 und der Einzelkriterien Tubuli - T
 Kernpleomorphie - P
 Hyperchromasie und Mitosen - H



Abbildung 4

Verteilung der Ausprägungsgrade des nukleären Grades - NU
und der Einzelkriterien Anisonukleose - A
Kerngröße - K
Mitosen - M
Nukleolen - N
Chromatinverklumpung - C

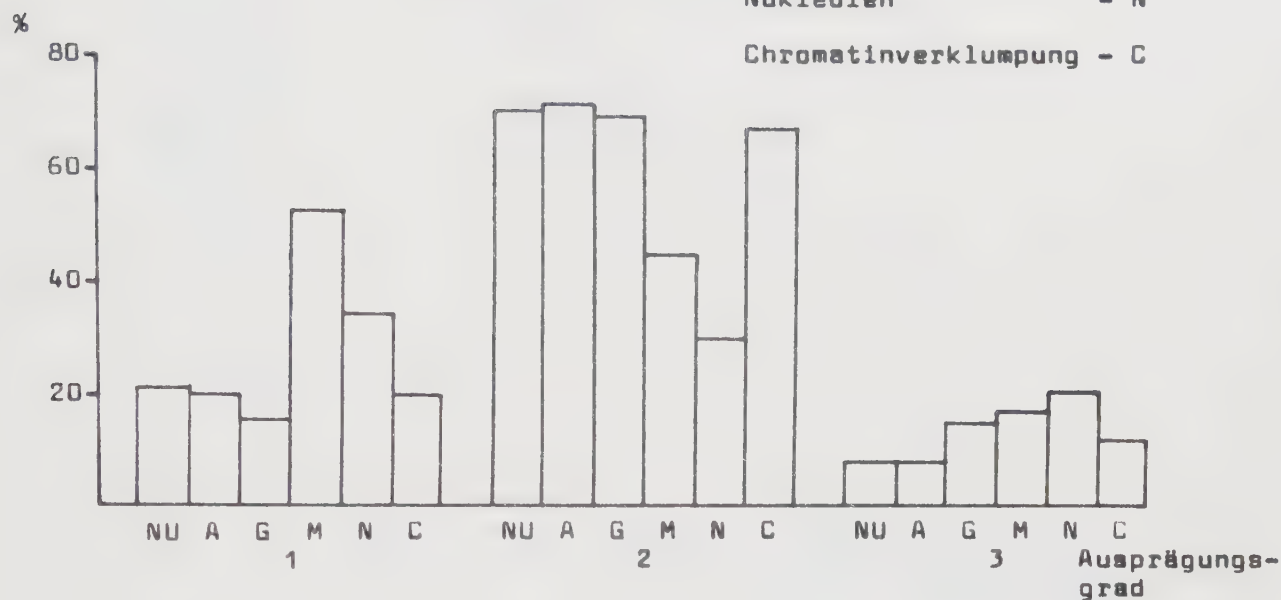


Abbildung 5

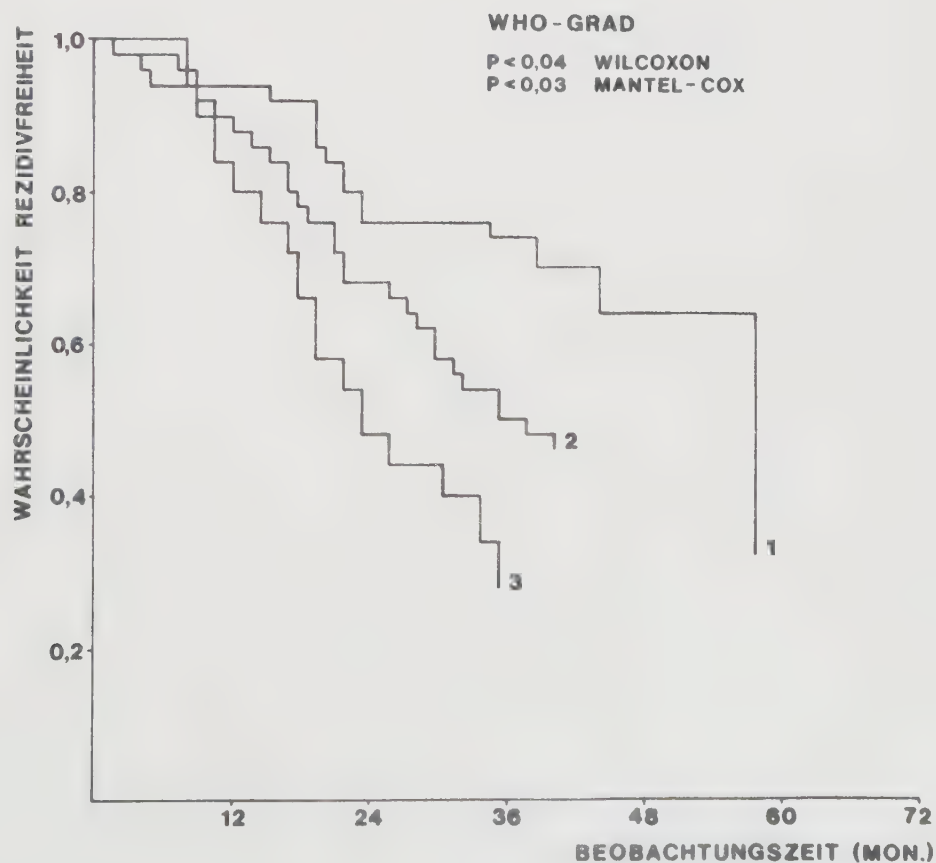


Abbildung 6

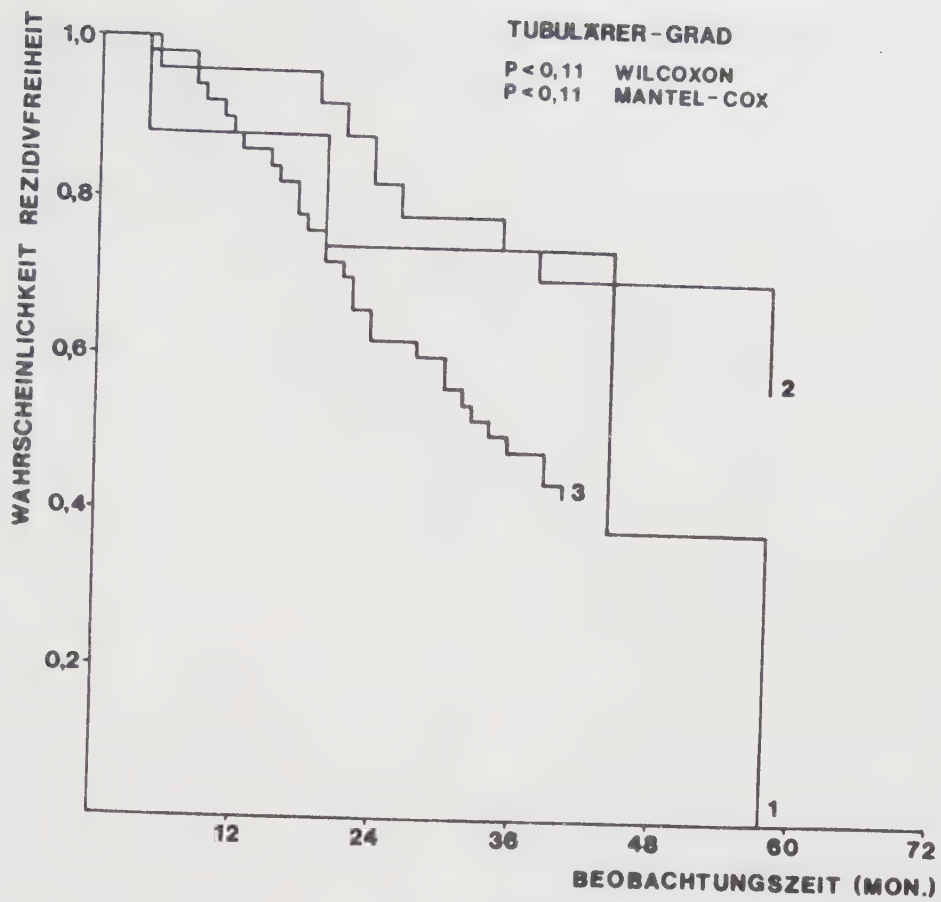


Abbildung 7

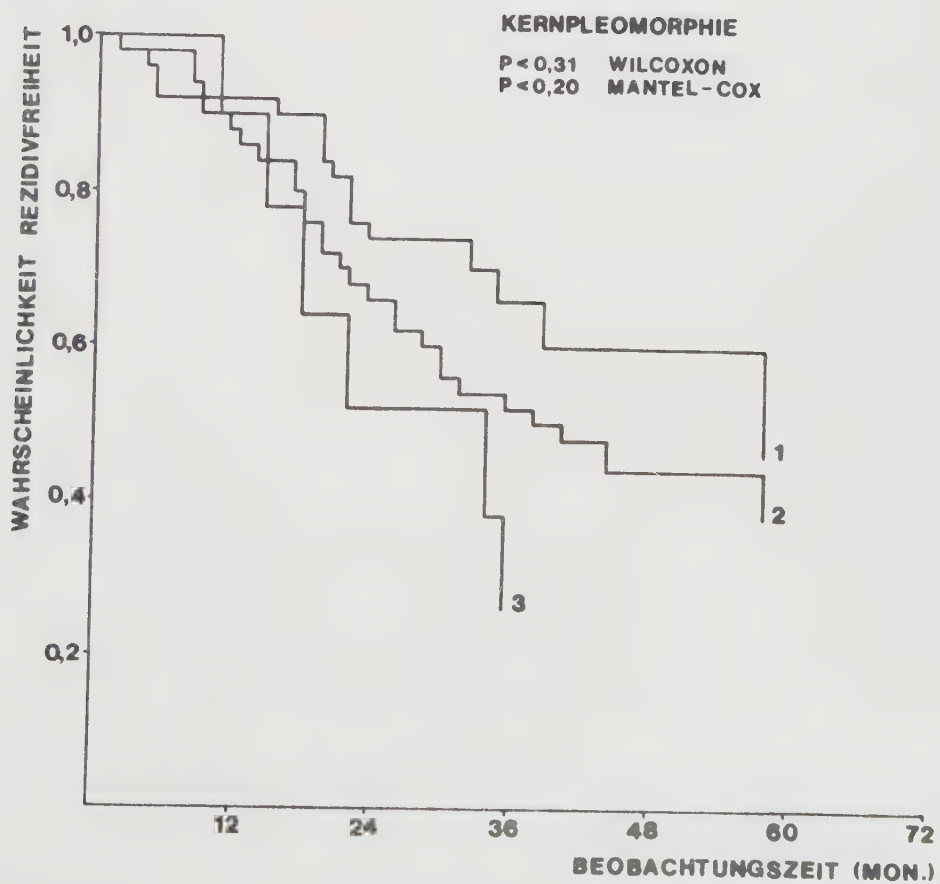


Abbildung 8

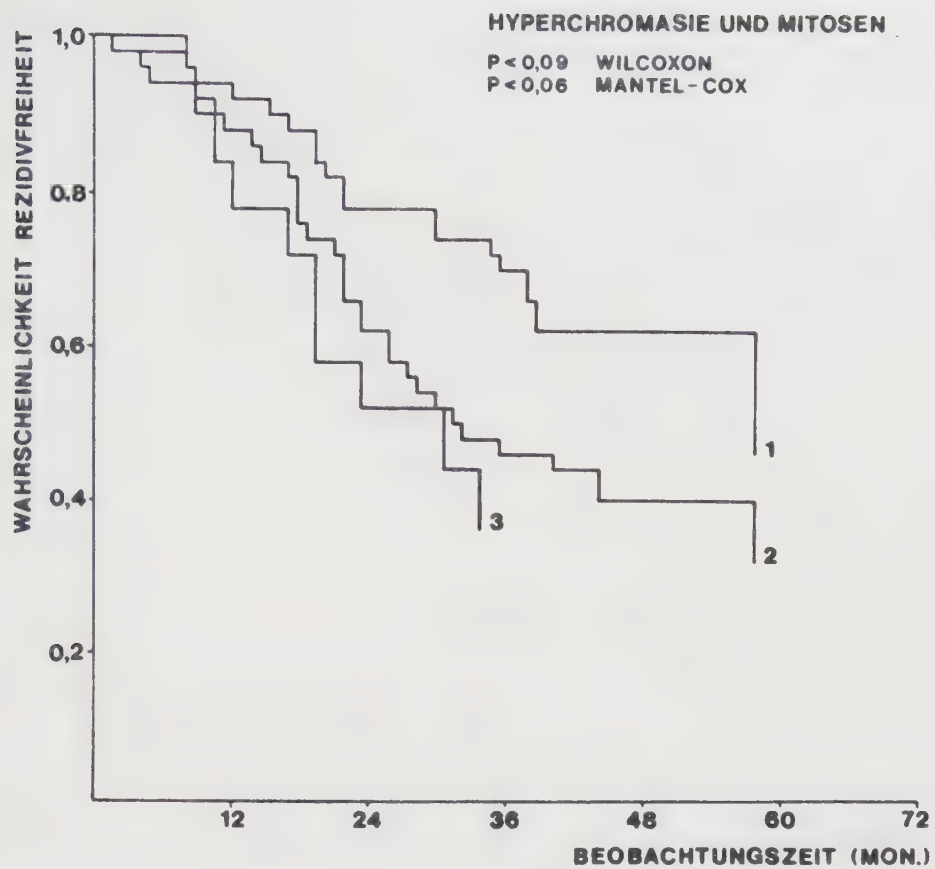


Abbildung 9

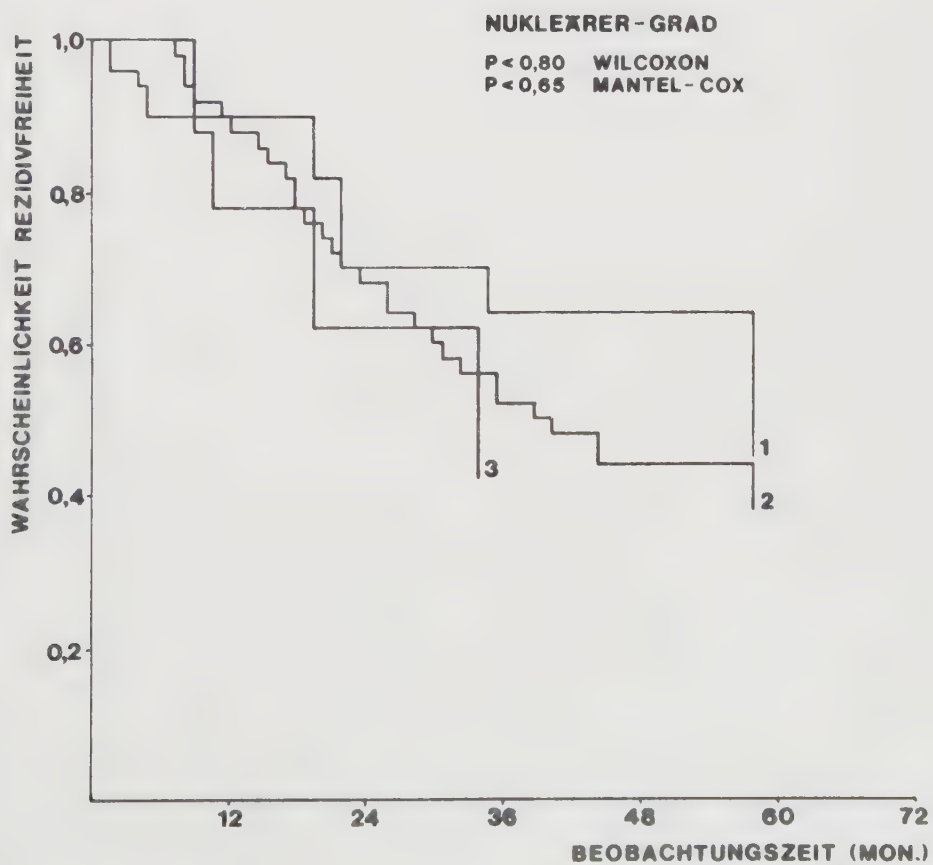


Abbildung 10

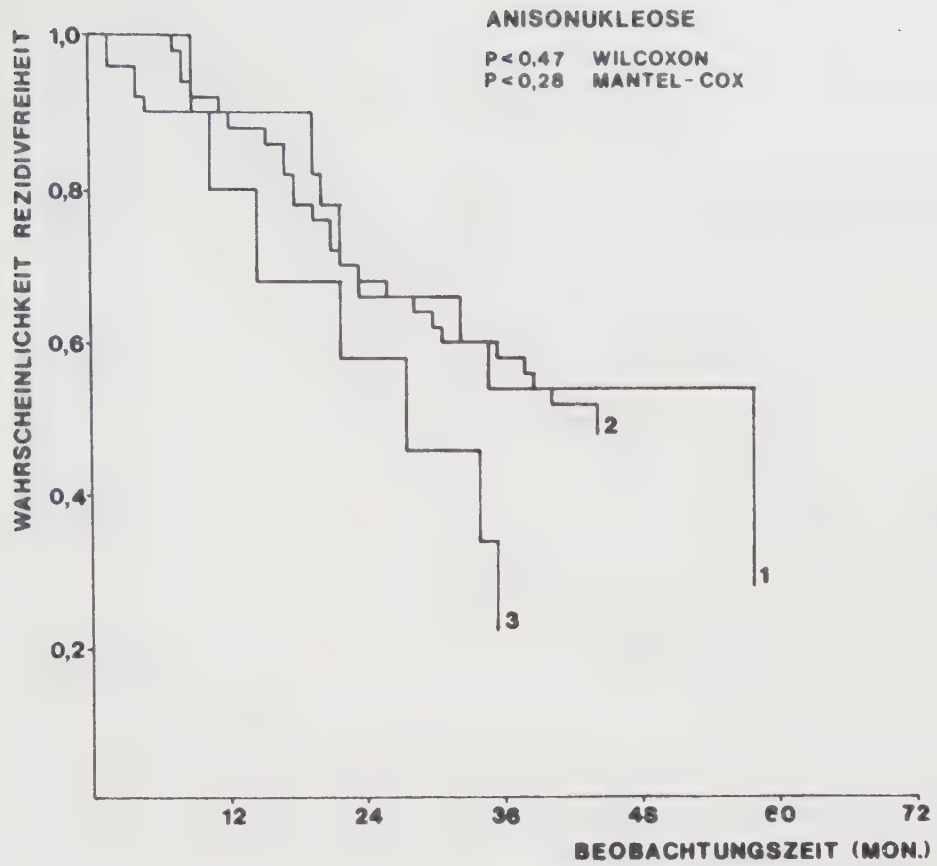


Abbildung 11

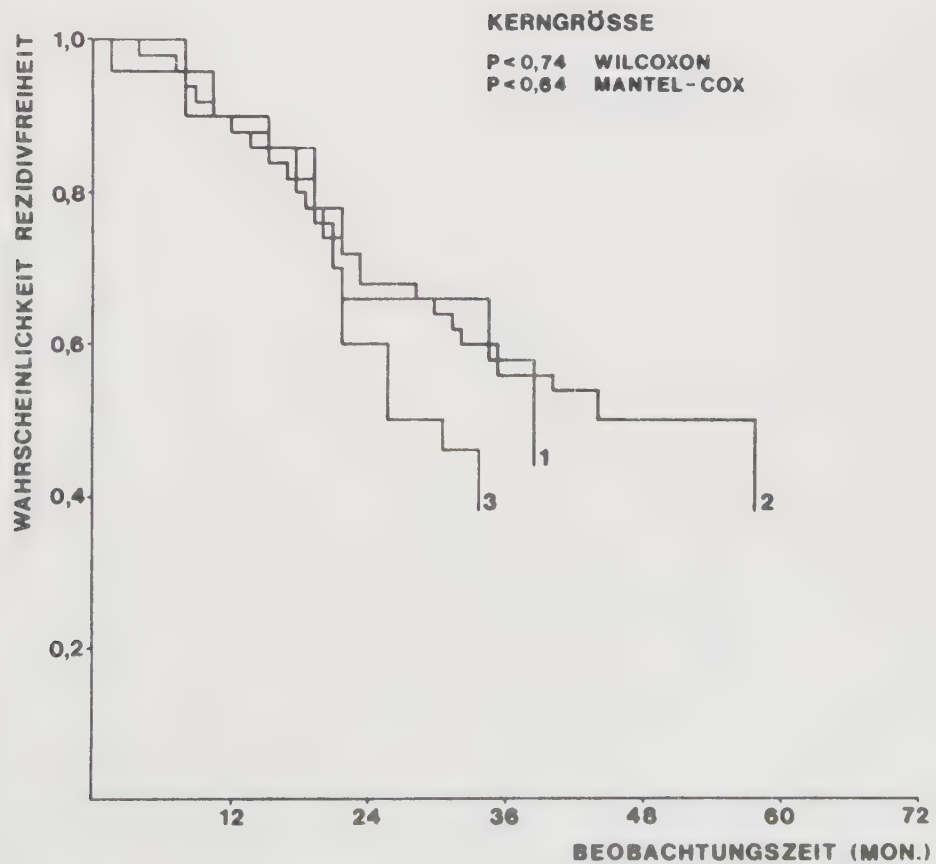


Abbildung 12

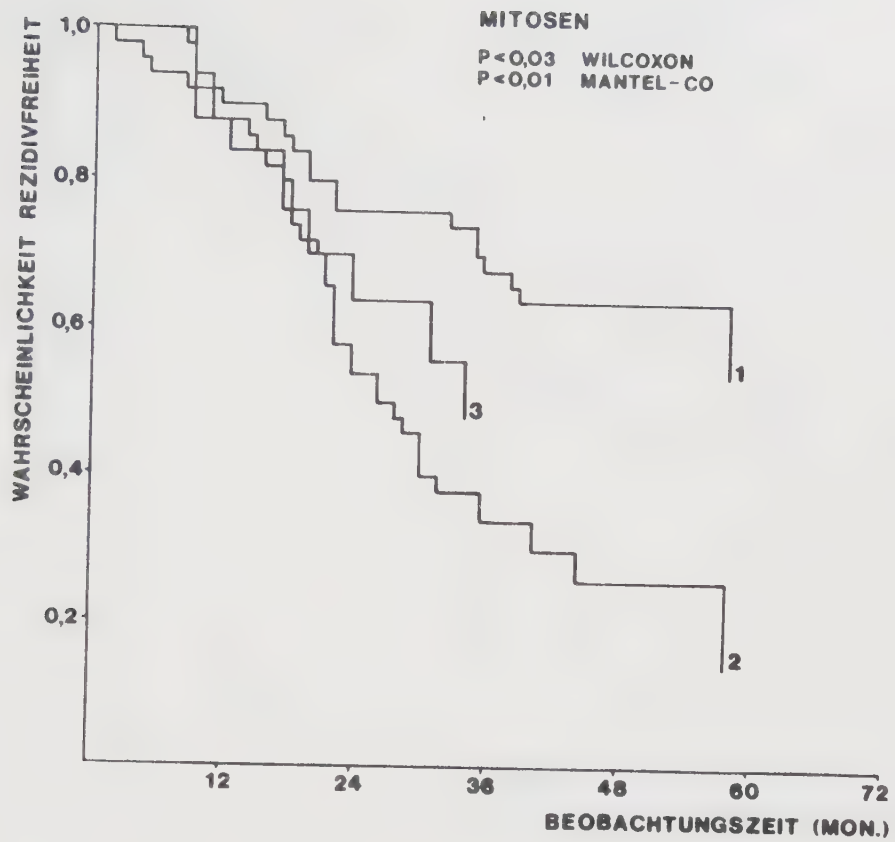


Abbildung 13

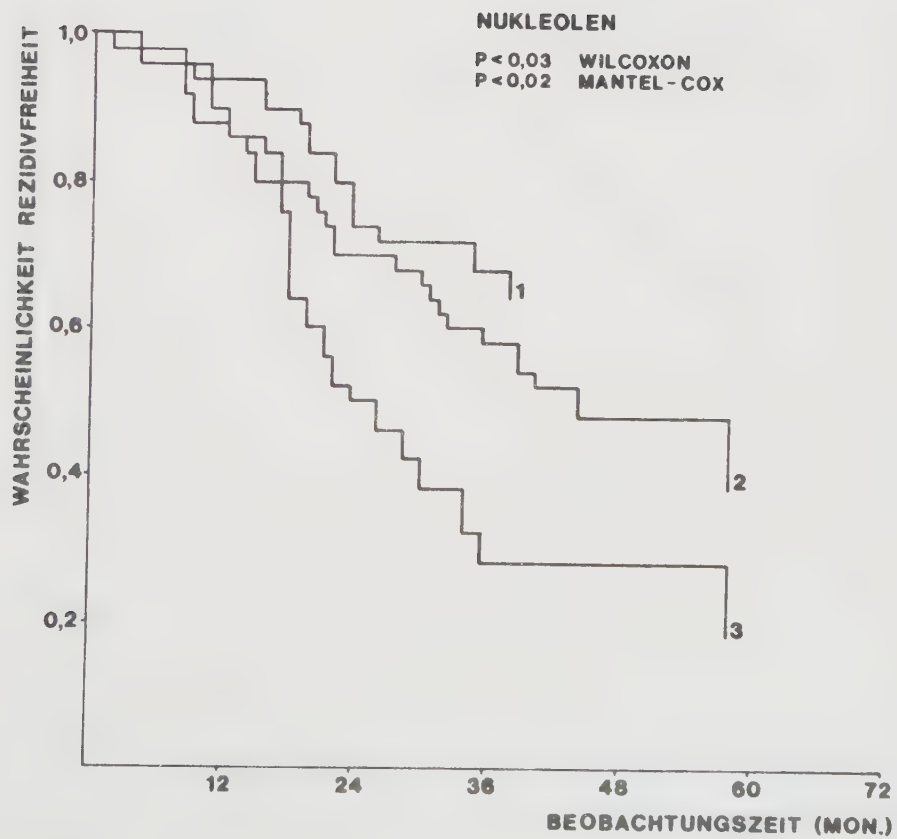


Abbildung 14

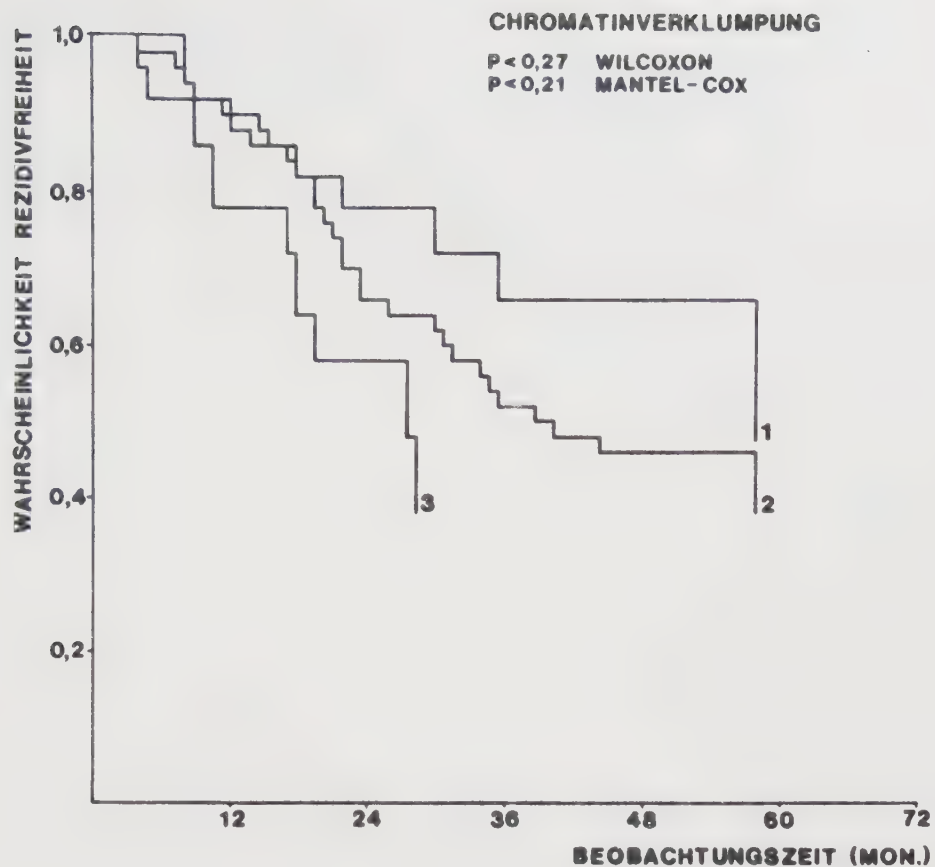


Abbildung 15

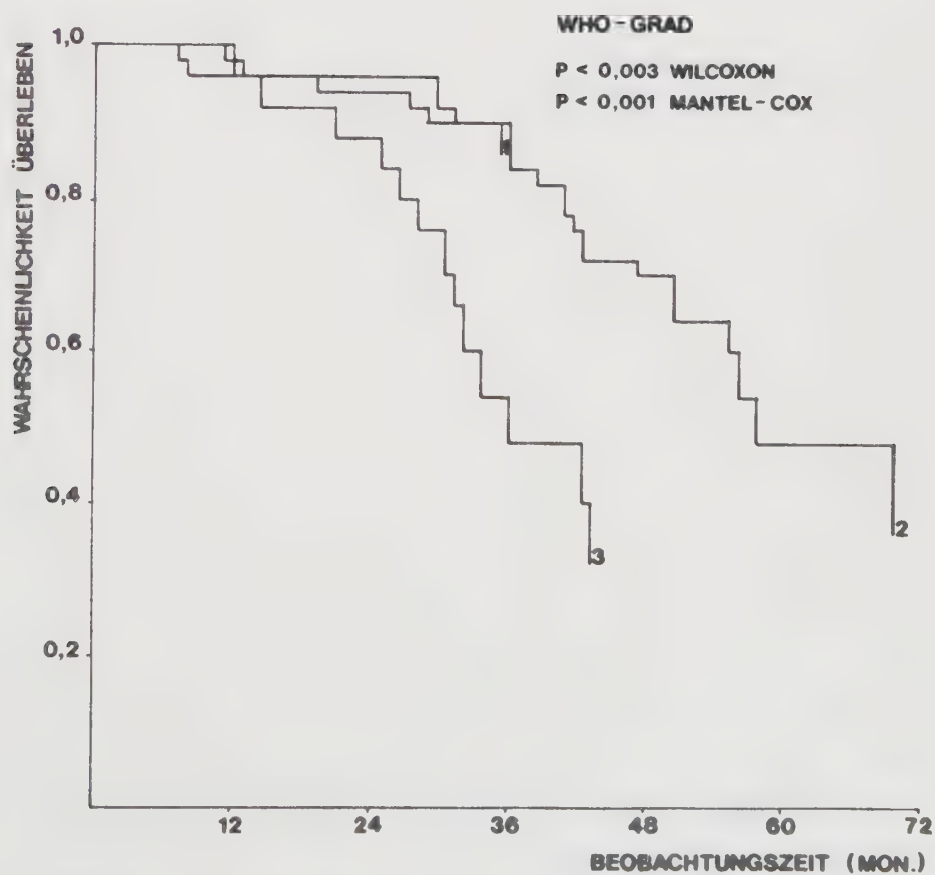


Abbildung 16

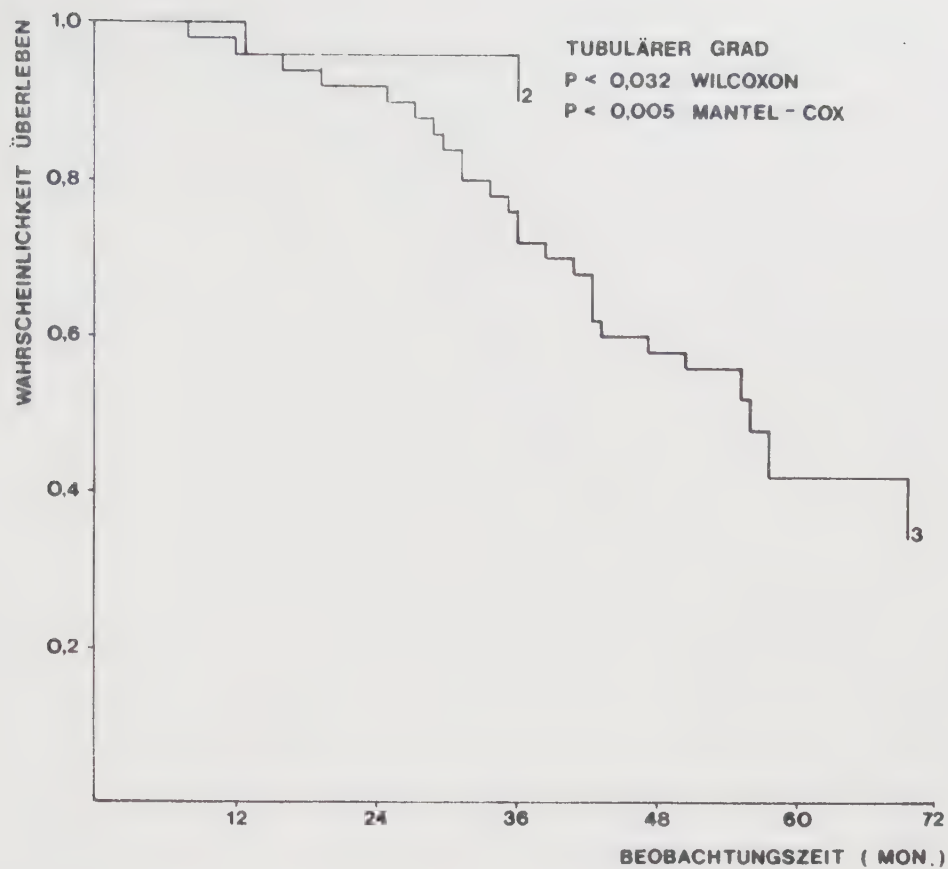


Abbildung 17

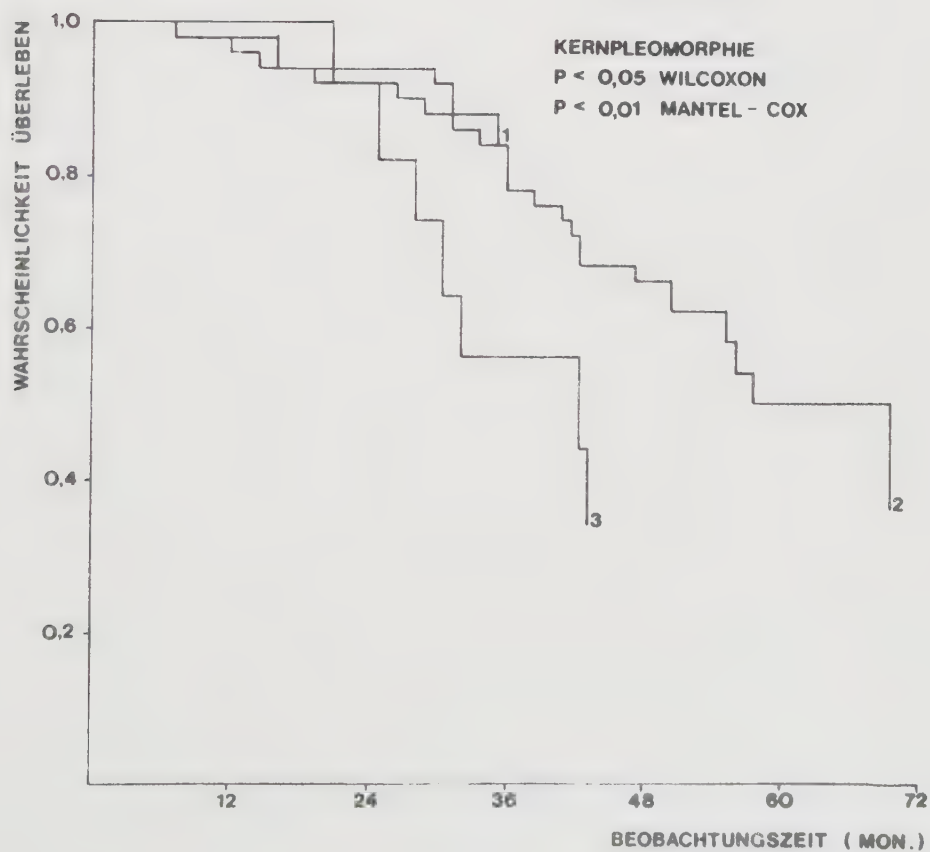


Abbildung 18

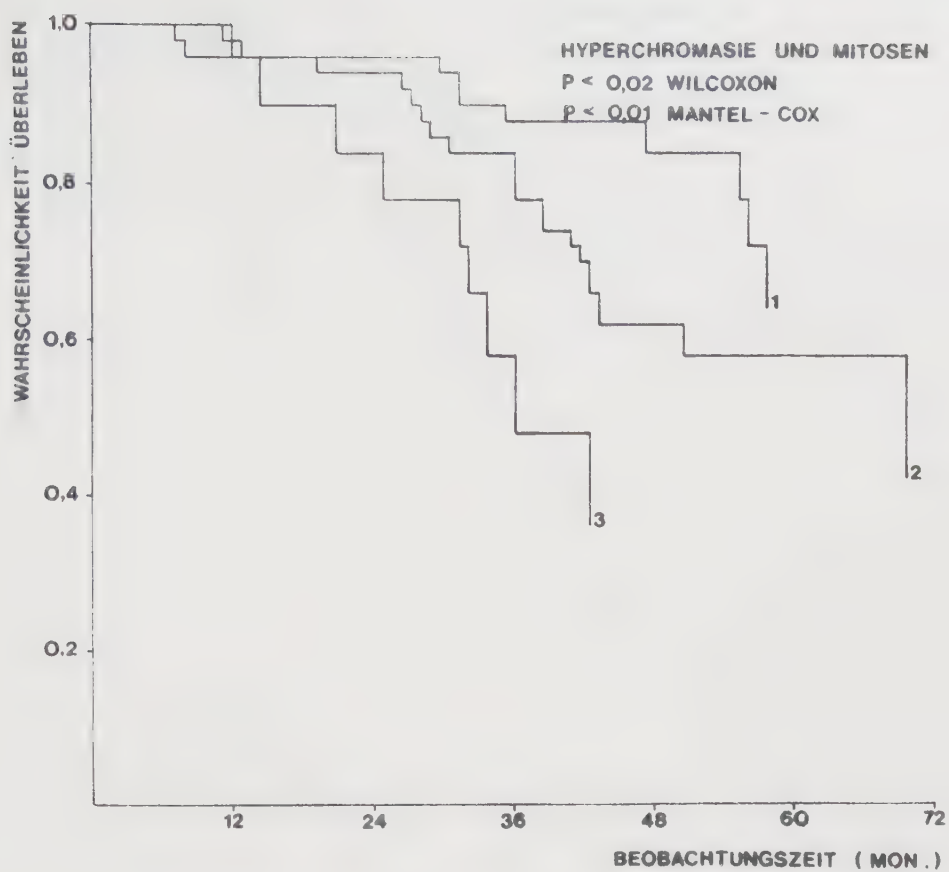


Abbildung 19

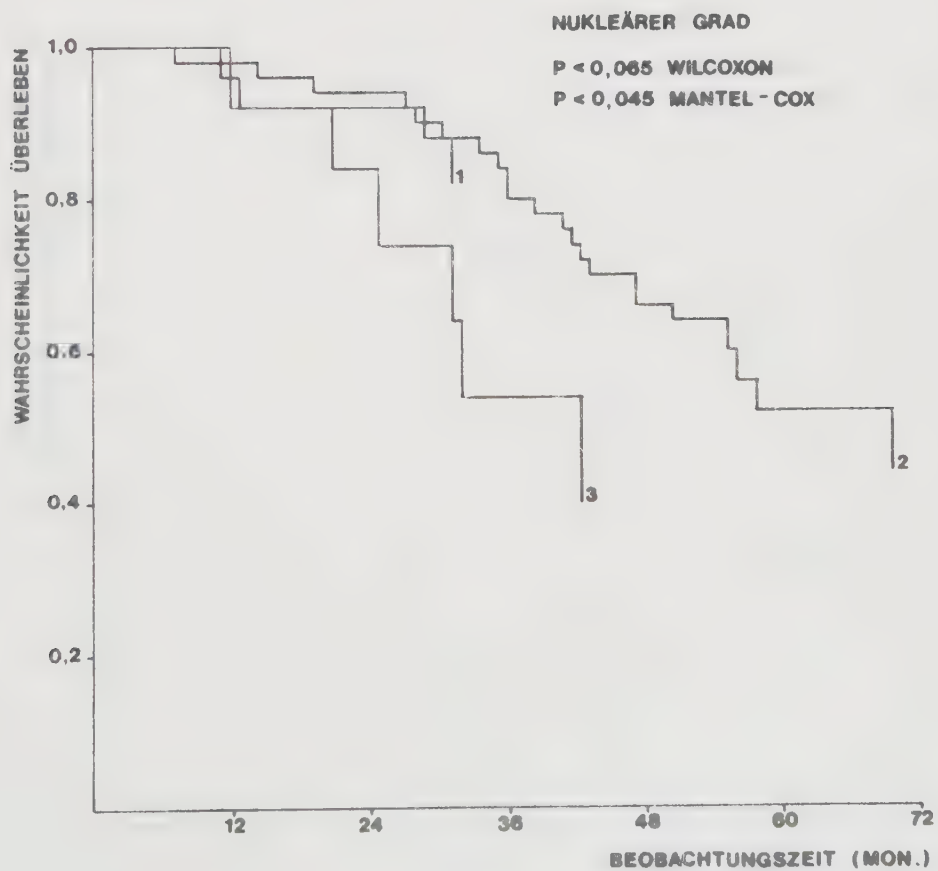


Abbildung 20

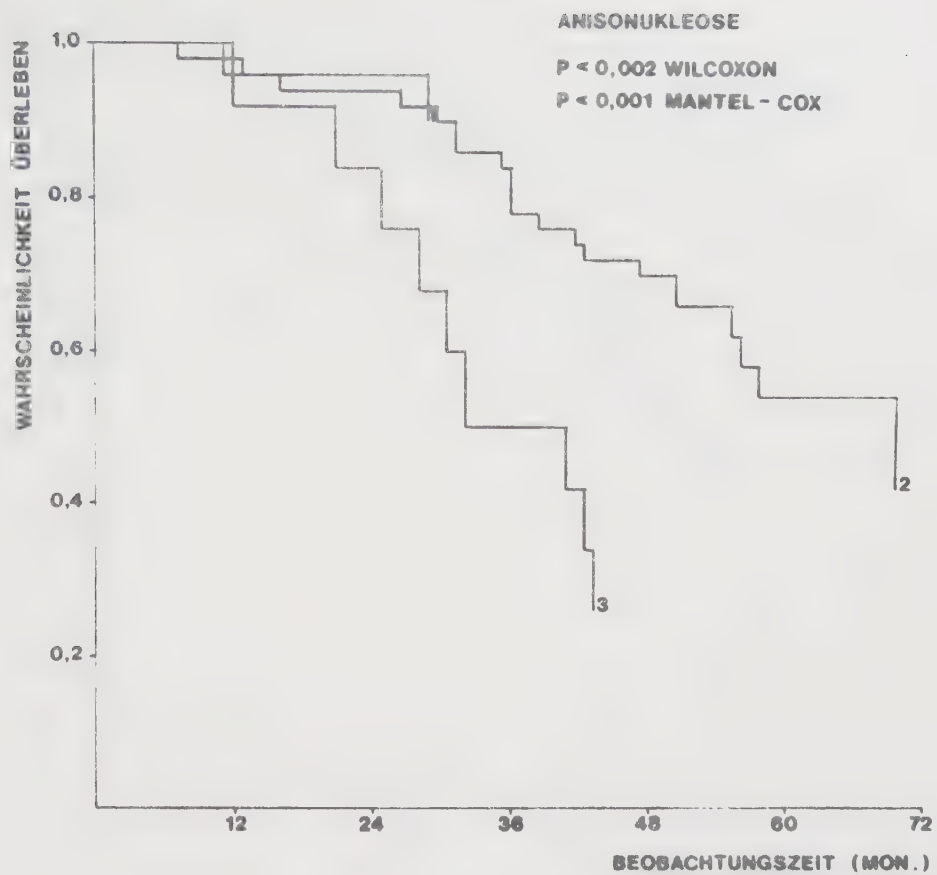


Abbildung 21

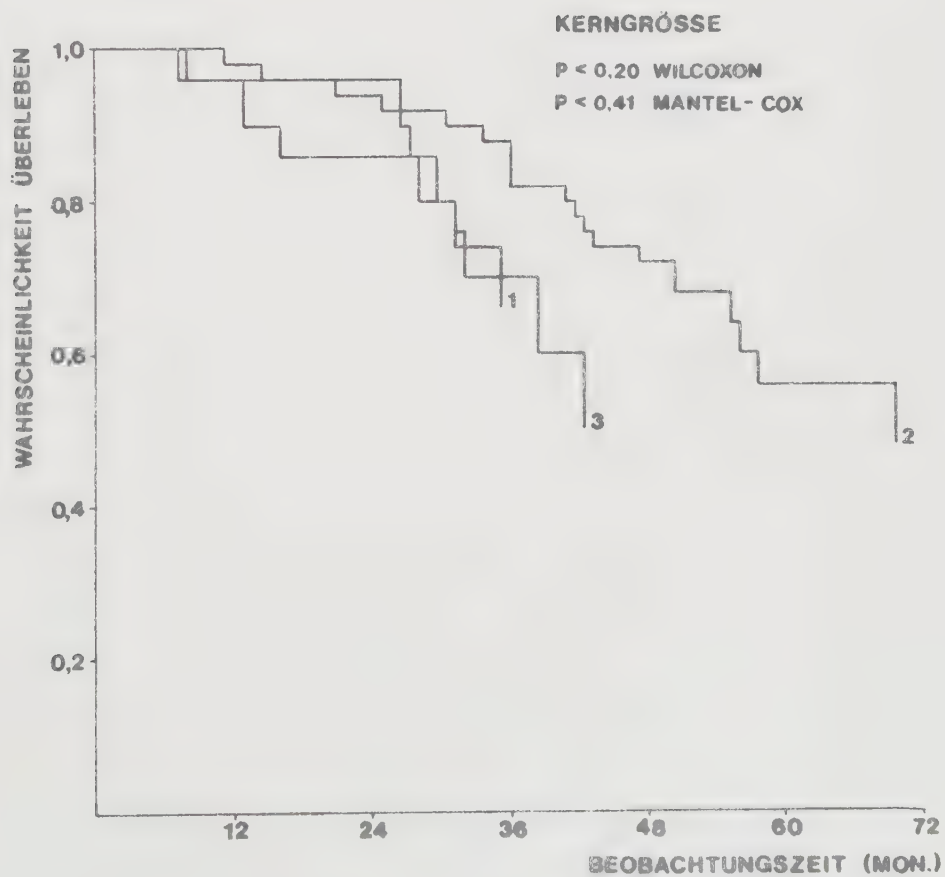


Abbildung 22

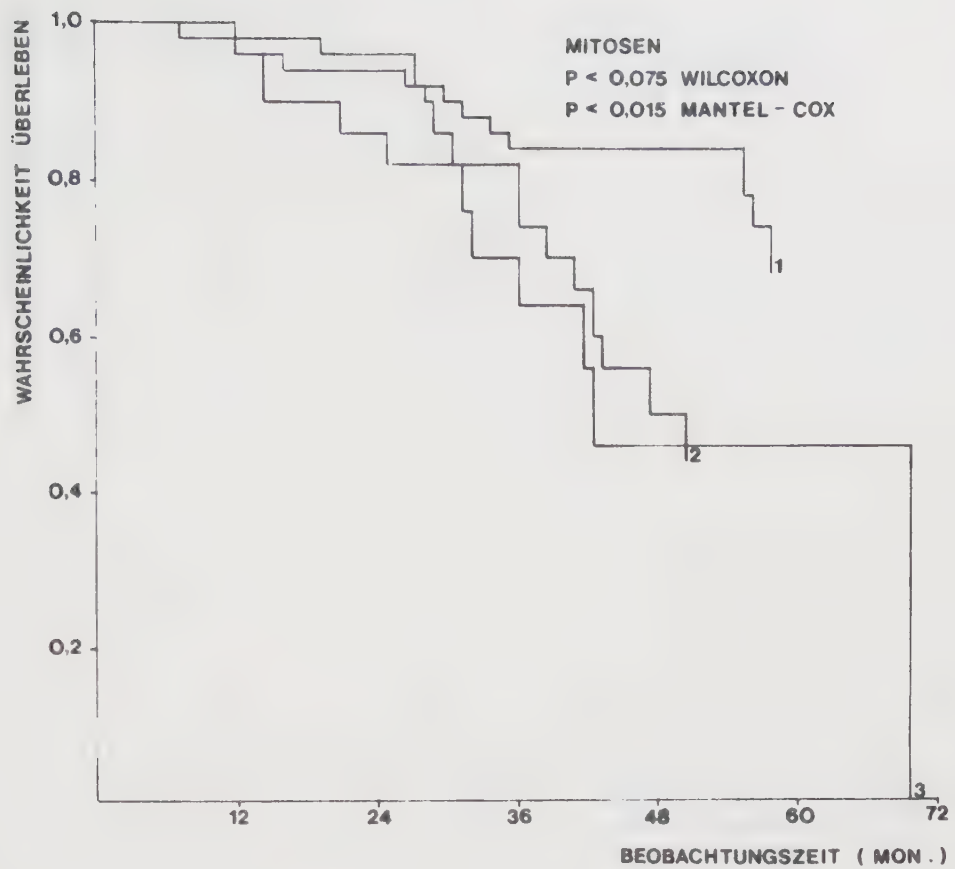


Abbildung 23

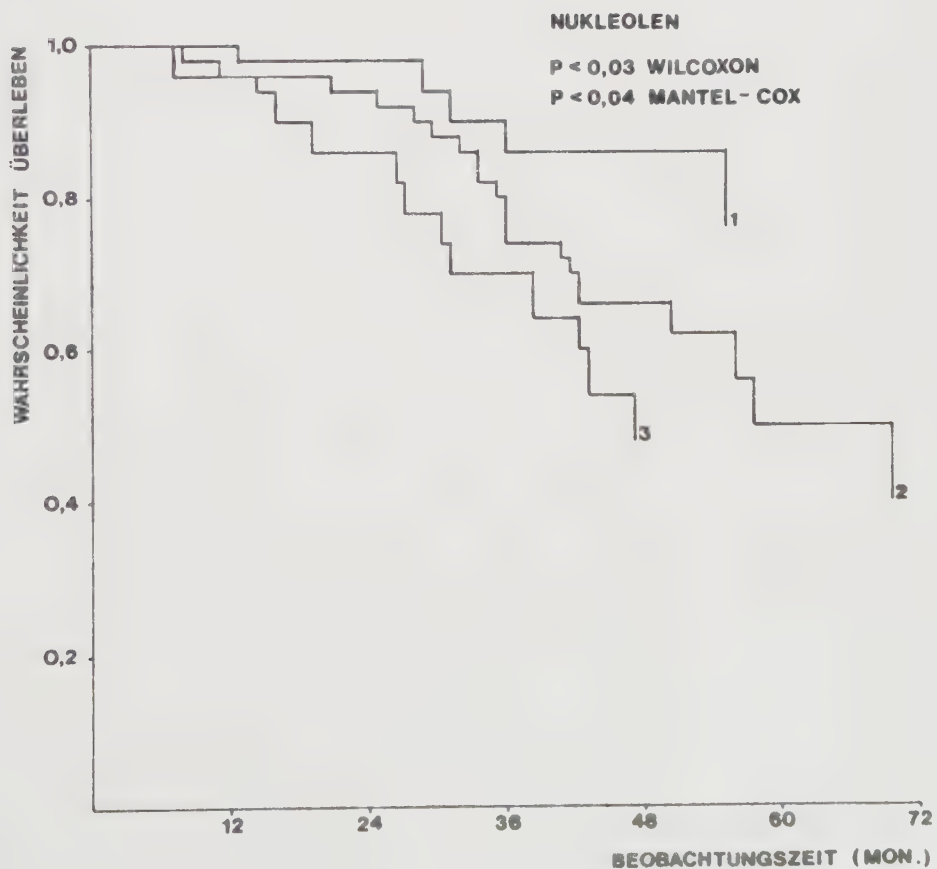


Abbildung 24

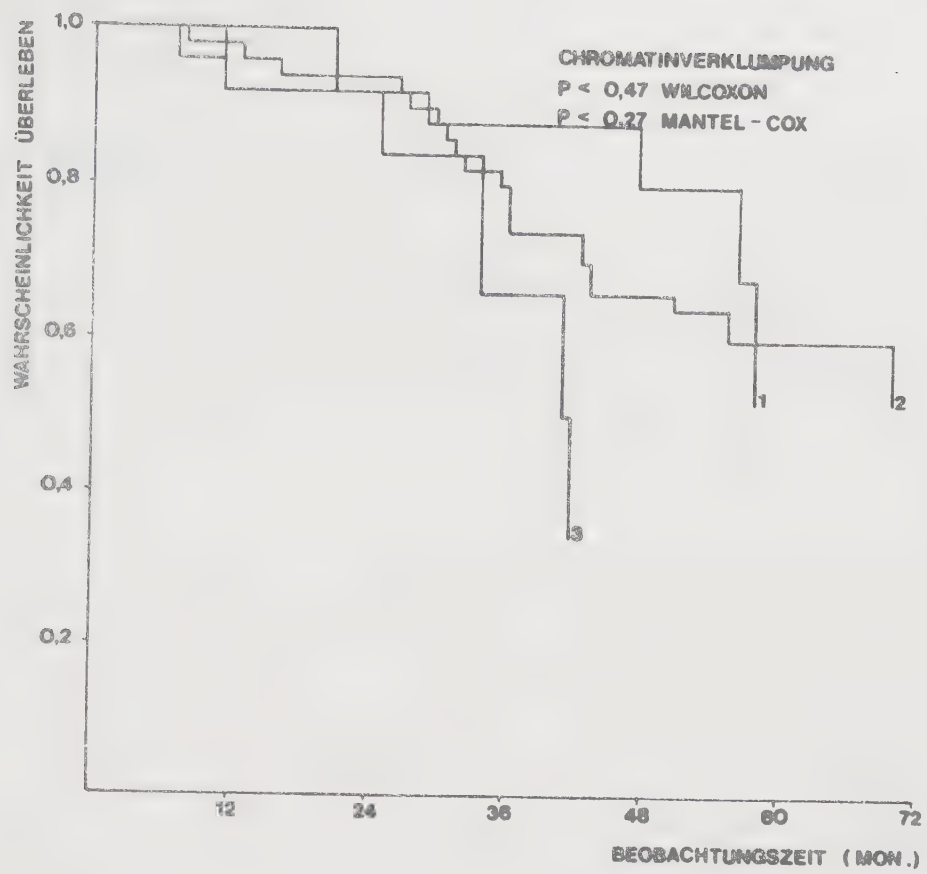


Abbildung 25

7.3. Literatur

1. Bloom HJG, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast carcinoma. Brit J Cancer 11:359-377
2. Black MM, Speer FD (1957) Nuclear structure in cancer tissues. Surg Gyn Obstet 105:97-102
3. World Health Organisation (1981) International histological classification of tumours no.2: Histological typing of breast tumours. WHO, Geneva
4. Fisher ER, Redmond C, Fisher B (1980b) Histological grading of breast cancer. Pathol Ann 15:239-251
5. Cox DR (1972) Regression models and life tables. J R Statist Soc 34:187-220
6. Hanseemann David (1892) Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose. Virch Arch Pathol Anat 129:436-449
7. Greenough RB (1925) Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. J Cancer Res 9:453-463

8. Patey DH, Scarff RW (1928) The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. Lancet 1:801-804
9. Scarff RW, Handley RS (1938) Prognosis in carcinoma of the breast. Lancet 1:582-583
10. Bloom HJG (1950) Prognosis in carcinoma of the breast. Brit J Cancer 4:259-288
11. Black MM, Speer FD, Opler SR (1956) Structural representations of tumor-host relationships in mammary carcinoma. Biologic and prognostic significance. Am J Clin Pathol 26:250-265
12. Millis RR: Histopathologische prognostische Faktoren beim Mammakarzinom. In: Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung (Hrsg Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M) Band 8 der Reihe Aktuelle Onkologie (Hrsg Nagel GA, Sauer R, Schreiber HW; Zuckschwerdt München, Bern, Wien, 1983)
13. Nagel GA, Holtkamp W, Wander HE: Biologische und klinische Prognosefaktoren metastasierender Mammakarzinome. In: Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung (Hrsg Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann

M) Band 8 der Reihe Aktuelle Onkologie (Hrsg Nagel GA, Sauer R, Schreiber HW; Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, 1983)

14. Bunting JS, Hemsted CH, Kremer JK (1976) The pattern of spread and survival in 596 cases of breast cancer related to clinical staging and histological grading. Clin Radiol 27:9-15
15. Freedman LS, Edwards DN, McConnel EM & Downham DY (1979) Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. Br J Cancer 40:44-55
16. Nemoto K, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH & Murphy GP (1980) Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 45:2917-2924
17. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Kinne DW (1981) Prognosis in Stage II ($T_1N_1M_0$) breast cancer Ann Surg 194:576-584
18. Fisher ER, Redmond CK, Liu H, Rockette H, Fisher B (1980c) Correlation of estrogen receptor and patho-

logic characteristics of invasive breast cancer.
Cancer 45:349-353

19. Delides GS, Garas G, Georgouli G, Jiortziotis D ,
Lecca J, Liva T, Elemenoglou J (1982) Intralabora-
tory variations in the grading of breast carcinoma.
Arch Pathol Lab Med 106:126-128

20. Elston CW, Gresham GA, Rao GS, Zebro T, Haybittle
JL, Houghton J, Kearney G (1982) The cancer re-
search campaign (King's/Cambridge) Trial for early
breast cancer: clinicopathological aspects. Br J
Cancer 45:655-670

21. Cutler SJ, Black MM, Friedell GH, Vidone RA, Gol-
denberg IS (1966) Prognostic factors in cancer of
the female breast. II. Reproducibility of histo-
pathologic classification. Cancer 19:75-82

22. Stenkvist B, Westman-Naeser S, Vegelius J, Holm-
quist J, Nordin B, Bengtsson E, Eriksson O (1979)
Analysis of reproducibility of subjective grading
systems for breast carcinoma. J Clin Pathol 32:979-
985

23. Hartveit F (1971) Prognostic typing in breast can-

- cer. Br Med J 4:253-257
24. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, Nicholson RI, Griffiths K (1982) A prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer 45:361-366
25. Baak JPA, Kurver PHJ, de Snoo-Neiwlant AJE, de Graef S, Maaking B, Boon ME (1982) Prognostic indicators in breast cancer - morphometric methods. Histopathology 6:327-339
26. Stegner HE, Bahnsen J, Fischer E (1981) Tumorgading beim Mammakarzinom anhand licht- und elektronenmikroskopischer Kriterien. Teil I: Beziehungen zwischen lichtmikroskopischem Grading und elektronenmikroskopischen Merkmalen. Path Res Pract 173: 159-171
27. Olszewski W, Darzynkiewicz Z, Rosen PP, Schwartz MK, Melamed MR (1981) Flow cytometry of breast carcinoma: I. Relation of DNA ploidy level to histology and estrogen receptor. Cancer 48:980-984
28. Tubiana M, Pejovic MH, Chavaudra N, Contesso G, Malaise EP (1984) The long-term prognostic signifi-

cance of the thymidine labelling index in breast cancer. Int J Cancer 33:441-445

29. Meyer JS, Friedman E, McCrate M, Bauer WC (1983) Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling. Cancer 51:1879-1886

30. Pearson OH, Hubay CA, Marshall JS, Gordon NH und McGuire WL (1983) Adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms. In: Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung (Hrsg Kubli F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M) Band 8 der Reihe Aktuelle Onkologie (Hrsg Nagel GA, Sauer R, Schreiber HW) W. Zuckschwerdt 1983, München, Bern, Wien:179-197

31. Maynard PV, Davies CJ, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Griffiths K (1978) Relationship between oestrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumours. Br J Cancer 38: 745-748

32. Thoresen S, Thorsen T, Tangen M, Hartveit F (1982) Oestrogen and progesteron receptor content and the distribution of histological grade in breast cancer. Breast Cancer Res Treatm 2:251-255

33. Hamlin CME (1968) Possible host resistance in carcinoma of the breast. Br J Cancer 22:383-401
34. Fisher ER, Gregorio MG, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers CS (1980a) The pathology of invasive breast cancer. NSABP protocol no. 04. Cancer 36:1-85
35. Dire JJ, Lane N (1963) The relation of sinus histiocytosis in axillary lymph nodes to surgical curability of carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 40:508-515

Lebenslauf

Reinhard Petrik, geboren am 30. April 1960 in Geeste

April 1966 - Dezember 1966 Evangelische Volksschule
in Ober-Klüppelberg

Januar 1967 - Juli 1969 Evangelische Volksschule
in Lindlar

August 1969 - Juli 1975 Evangelisches Gymnasium in
Engelskirchen

August 1975 - Juni 1978 Aufbaugymnasium Marienhöhe
in Darmstadt

Oktober 1978 - Januar 1980 Zivildienst

April 1980 - November 1986 Studium der Medizin an der
Universität Düsseldorf

November 1986 3. Abschnitt der ärztlichen
Prüfung

Abstract

Bösartige Tumoren der weiblichen Brust zeigen große Variabilität im Krankheitsverlauf, im metastatischem Verhalten und in der Therapieempfindlichkeit.

In dieser retrospektiven Studie werden klinische und morphologische Tumorcharakteristika ermittelt und am Krankheitsverlauf auf prognostische Relevanz überprüft. 156 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom der Stadien $pT_{1-3} N_1 M_0$ wurden über einen Zeitraum von 5 bis 73 Monaten beobachtet. Zusammenhänge klinischer und morphologischer Faktoren mit der Prognose der Patientinnen ergeben sich für folgende Parameter: WHO-Grad, Mitosen, Nukleolengröße, Tubulusbildung, Hyperchromasie und Mitosen, Kernpleomorphie, Nukleärer Grad, Anisonukleose und Tumordurchmesser.

Eine relative Bewertung der Vorhersagekraft der Prognosefaktoren mit der multivariaten Cox-Regressions-Methode ergab, daß das rezidivfreie Intervall in erster Linie mit der Mitoserate und der Nukleolengröße korreliert und die Überlebenszeit mit dem WHO-Grad und dem Ausmaß der Tubulusbildung. Die konventionellen Prognosekriterien Tumordurchmesser und axillärer Lymphknotenstatus wiesen in diesem Kollektiv eine geringere Relevanz auf.

